

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 524

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

LA LYMPHOSE ALEUCÉMIQUE SPLÉNOMÉGALIQUE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES CRYPTOLEUCÉMIES LYMPHOÏDES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

le 11 juillet 1939

PAR

Moritz SCHLANGER

Diplômé de Bactériologie

Né le 12 avril 1912, à NUREMBERG (Allemagne).

LYON

IMPRIMERIE EMMANUEL VITTE
177, avenue Félix-Faure, 177

1939

**LA LYMPHOSE ALEUCÉMIQUE
SPLÉNOMÉGALIQUE**

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES CRYPTOLEUCÉMIES LYMPHOIDES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 524

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

LA LYMPHOSE ALEUCÉMIQUE SPLÉNOMÉGALIQUE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES CRYPTOLEUCÉMIES LYMPHOÏDES

T H È S E

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

le 11 juillet 1939

PAR

Moritz SCHLANGER

Diplômé de Bactériologie

Né le 12 avril 1912, à NUREMBERG (Allemagne).

LYON
IMPRIMERIE EMMANUEL VITTE
177, avenue Félix-Faure, 177

1939

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LÉPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVÉ-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements	PATEL.
Clinique ophtalmologique	BÉRARD.
Clinique dermatologique et syphiligraphique	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET.
Clinique médicale infantile	FAVRE.
Clinique gynécologique	LÉPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	COURMONT.
Chimie biologique et médicale	J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique	HERMANN.
Anatomie pathologique	CORDIER.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie	J.-F. MARTIN.
Médecine légale	SANTY.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie	Étienne MARTIN.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	ROCHAIX.
	LEULIER.
	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THÉVENOT (Léon).
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOËL.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT	MORIN
DECHAUME	MORENAS	P. RAVAUULT	BERTRAND
BERNHEIM	REVOL	PIGEAUD	CLAVEL
POLLOSSON	ENSELME	CROIZAT	LEVRAT
CHAMBON	SEDALLIAN	DELORE	
ÉPARVIER	CREYSSSEL	JOSSERAND	



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CORDIER, *président* ;
J.-F. MARTIN, NOËL, POLOSSON, *assesseurs*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

AN MEINE ZAERTLICHE MUTTER

AN MEINEN VATER

Dessen ernstes und tätiges Leben
mir stets zum Vorbild dienen wird.

A MON FRÈRE

Faible témoignage de ma tendre
affection.

A MON AMI LE DOCTEUR HANS HODEIGE

L'amitié ne connaît pas de frontières,
elle ne doit pas connaître de fin.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CORDIER

Qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse, hommage de
profonde reconnaissance.

A NOS JUGES ET MAÎTRES,
MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-F. MARTIN,
MONSIEUR LE PROFESSEUR NOËL,
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ POLLOSSON,

Nous les remercions pour l'honneur
qu'ils nous ont fait en acceptant de
faire partie de notre Jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CROIZAT

Il a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse et nous prodiguer ses conseils éclairés pour son élaboration. Nous regrettons vivement qu'il n'ait pas pu faire partie de notre Jury.

Qu'il veuille recevoir ici notre hommage respectueux et reconnaissant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR REVOL,
Chef de clinique à la Faculté.

Qui nous a guidé pas à pas dans l'accomplissement de ce travail. Il ne nous a ménagé ni son temps, ni sa peine.

Qu'il nous permette de lui exprimer ici toute notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE LYON
ET DE MONTPELLIER

LA LYMPHOSE ALEUCÉMIQUE SPLÉNOMÉGALIQUE

INTRODUCTION

Le point de départ de ce travail est une observation publiée en 1938 par MM. CORDIER, CROIZAT et L. REVOL sous le titre de *Lymphose splénohépatique aleucémique*.

Utilisant le terme de *lymphose* par analogie avec celui de myélose, les auteurs désignaient ainsi une forme particulière de splénomégalie caractérisée histologiquement par une hyperplasie lymphoïde diffuse, de type leucémique, hyperplasie touchant aussi légèrement le foie, mais respectant les autres organes hématoprétiqes, moelle et ganglions en particulier; et ne se traduisant à l'examen du sang par aucune modification de type leucémique.

Depuis lors, un nouveau cas lyonnais a été rapporté par MM. WERTHEIMER et PLAUCHU, cas intéressant par la très heureuse influence de la splénectomie qui a entraîné une guérison datant actuellement de trois ans et demi.

Nous avons cherché si d'autres cas semblables avaient été décrits antérieurement et nous avons été amené ainsi à compulser un certain nombre d'obser-

vations diversement étiquetées, mais paraissant se rapprocher de la nôtre ; en réalité, le nombre de ces observations est assez restreint, bien que divers articles de traités ou de journaux signalent et décrivent même assez longuement cette forme particulière de splénomégalie.

D'une façon générale ces observations sont rapportées comme des aspects anormaux de leucémie lymphatique et particulièrement de la leucémie lymphatique à forme splénique ; de là l'emploi habituel de termes tels que *pseudoleucémie lymphatique à forme splénique*, *splénomégalie pseudoleucémique*, *lymphadénie lymphatique aleucémique à forme splénique pure*, *cryptoleucémie lymphatique splénique pure*.

D'autres auteurs, par contre, affirment d'une façon moins catégorique la parenté avec les leucémies et parlent par exemple de *splénomégalie lymphomateuse*, de *lymphome splénique aleucémique*.

Nous préférons quant à nous le terme de *lymphose*, qui implique seulement l'idée d'hyperplasie à type lymphoïde, sans rien préjuger de la nature leucémique, tumorale, inflammatoire de l'affection ; les épithètes de splénique et d'aleucémique complètent ce terme en montrant les caractères cliniques essentiels de l'affection, c'est-à-dire la splénomégalie isolée et l'absence de toute modification leucémique du sang.

Nous commençons par un rappel historique assez long, qui montrera par quelles étapes on est arrivé à isoler cette forme particulière de splénomégalie et qui situera déjà en partie l'affection dans le cadre des autres splénomégalies et surtout des leucémies lym-

phatiques dont nous serons obligés de parler assez longuement pour respecter le véritable enchaînement historique des faits.

Nous rapporterons ensuite l'observation qui fut le point de départ de ce travail et les autres observations que nous avons pu retrouver dans la littérature.

A l'aide de ces documents, nous nous efforcerons de brosser le tableau clinique de l'affection ; nous verrons les difficultés considérables du diagnostic, heureusement transformé actuellement par les divers modes d'exploration directe des organes hématopoïétiques.

Nous montrerons ensuite comment les caractères anatomo-pathologiques constituent en réalité la seule base solide de cette forme particulière de splénomégalie.

Enfin, en matière de conclusion, nous essayerons de situer le syndrome au milieu des autres splénomégalias et des diverses affections hématologiques, discussion d'ordre nosologique qui ne fera que compléter et si possible clarifier les notions déjà apportées par le chapitre historique.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Un bref rappel historique sur les leucémies et surtout sur les *cryptoleucémies* est nécessaire avant d'aborder l'histoire de l'affection qui nous intéresse ici, car c'est en partant des leucémies et dans le cadre nosologique qu'elles constituent que les auteurs ont décrit les premières observations qui puissent se comparer à la nôtre.

On sait que l'histoire des *leucémies* remonte à cent ans et que le premier cas, non publié d'ailleurs, fut observé en 1839 par BARTH qui constata la coexistence d'une anémie avec un aspect laiteux du sang.

En 1844 DONNÉ publie un cas semblable, qu'il n'interprète d'ailleurs pas.

Ce n'est qu'en 1845 que BENNET et surtout VIRCHOW individualisent véritablement l'affection et cherchent à indiquer l'aspect particulier du sang : BENNET et CRAIGIE l'attribuent à la présence de globules de pus, de pyocytes, et parlent de pyohémie

ou de suppuration du sang ; VIRCHOW, quelques semaines plus tard, estime qu'il s'agit de globules blancs normaux, simplement augmentés de nombre et donnant au sang un aspect pyoïde.

VIRCHOW est donc le premier à avoir compris la nature exacte de cette affection qu'il appelle *leukämie* ; quelques années plus tard, ayant observé que de telles modifications du sang étaient associées tantôt à une splénomégalie, tantôt à de volumineuses adénopathies, il distingue deux formes, les leucémies spléniques et les leucémies lymphatiques, et attribue à l'un ou à l'autre de ces organes l'origine des globules blancs retrouvés dans le sang.

LEUDET en 1852 introduit en France les notions et transforme le terme de *leukämie* en celui de *leucémie*.

En 1869, la découverte par NEUMANN et par BIZZAZZO du rôle hématopoïétique de la moelle, qui intervient dans l'une et l'autre des formes décrites par VIRCHOW, enlève un peu de valeur à cette distinction des formes splénique et lymphatique.

Bien plus tard, en 1891, EHRLICH, grâce aux couleurs d'aniline, individualise les différentes espèces de globules blancs et montre que la classification des leucémies doit reposer uniquement sur la présence dans le sang de telle ou telle espèce cellulaire ; il distingue ainsi :

La leucémie avec prolifération d'éléments granuleux (ou myéloïdes à cause de leur origine médullaire) : c'est la leucémie myéloïde,

La leucémie avec prolifération d'éléments lymphatiques

tiques : c'est la leucémie lymphatique ou lymphoïde.

Ces deux formes correspondent d'ailleurs sensiblement aux formes décrites par VIRCHOW :

La leucémie myéloïde à la forme splénique,

La leucémie lymphoïde à la forme lymphatique ou ganglionnaire.

EHRlich a d'autre part le mérite de bien montrer que les éléments rencontrés dans le sang des leucémies ne sont pas, pour la plupart, des hôtes nouveaux du sang, mais des formes plus jeunes, habituellement absentes de la circulation périphérique.

Il établit enfin définitivement que l'augmentation des leucocytes sanguins et la présence de formes anormales tiennent à une hyperplasie pathologique des organes hématopoïétiques, essentiellement la rate et la moelle osseuse dans un cas, les ganglions et la moelle dans l'autre cas.

Ces notions, complétées par la description des leucémies aiguës, puis de certaines formes chroniques plus rares, en particulier de la leucémie à monocytes, sont encore actuellement classiques ; mais elles ont été compliquées par l'individualisation des pseudo-leucémies et des cryptoleucémies et par la description de formes anormales, en particulier de la forme splénique de la leucémie lymphoïde.

L'existence de formes spléniques pures de leucémie lymphoïde sans hypertrophies ganglionnaires, est connue depuis un grand nombre d'années ; le premier cas semble être celui de BLACHE publié en 1856.

Pendant longtemps, de telles observations sont rares ; nous citerons celles de HAYEM et LION (1900)

qui semblent plutôt des cas de leucémies à monocytes.

En 1906, MÉNÉTRIER et AUBERTIN déclarent cette forme exceptionnelle.

En 1922 TOURAINE dans un travail important ne peut en relever que vingt cas ; il oppose les formes à lymphocytes vrais (lymphocytose leucémique) et celles à mononucléaires ou splénocytes (splénocytose leucémique), ces dernières n'étant probablement que des leucémies à monocytes, de même que les trois cas publiés en 1927 par LION et PERNET.

Depuis le travail de TOURAINE, le nombre des observations de leucémies lymphoïdes à forme splénique pure semble beaucoup plus considérables. Nous relèverons en particulier celles publiées à Lyon par MM. WEILL et DUFOURT (1924), DUFOURT (1928), SAVY, DELORE, NAUSSAC (1933), CORDIER, BOUQUIN et CLAVEL (1934) ; de tels cas font l'objet des thèses de COFFINEY et d'IBRAHIM-SALEM ; à Paris, ce sont les cas de DEBRÉ, LAMY et BUSSON (1931), de FIESINGER et ARNAUDET (1932), de JOLTAIN (1932) ; à Toulouse, il convient de signaler le travail important de TAPIE et PRION (1922-26) et à Marseille, l'observation de MONTEL et OLMER (1931).

On voit donc la fréquence assez grande de cette forme splénique de leucémie lymphoïde qui n'est guère discutée, bien que DI GUGLIELMO récemment ait nié son existence et ait admis qu'il s'agissait toujours de leucémie histioïde et non lymphatique. En réalité, cette dernière opinion, quoique vraie parfois, nous paraît excessive et la forme splénique de leucémie

lymphoïde nous semble une entité réelle qui s'oppose par ses caractères cliniques au tableau habituel avec adénopathies.

Il était nécessaire en tous cas, avant d'aborder l'étude des lymphoses aleucémiques splénomégaliqes, de bien savoir que l'existence d'une splénomégalie sans adénopathie n'était pas suffisante pour affirmer d'une façon certaine une forme myéloïde de leucémie et pour éliminer la forme lymphoïde.

D'ailleurs, l'opposition n'est pas si absolue qu'il paraît entre la forme splénique et la forme classique avec adénopathies de la leucémie lymphoïde, puisque la rate est légèrement hypertrophiée dans cette dernière et que les ganglions profonds ne sont pas toujours complètement indemnes dans la première ; surtout dans les deux cas *le tableau hématologique est assez caractéristique* pour enlever toute hésitation, si bien que l'assimilation des deux formes, ganglionnaire classique et splénique, ne fait aucune difficulté.

Il en est tout autrement pour une série de cas, dont nous allons rappeler l'histoire et qui se caractérisent par une hypertrophie splénique ou ganglionnaire évoquant cliniquement la leucémie, mais *ne s'accompagnant pas du tableau hématologique habituel des leucémies*.

Le premier COHNHEIM semble avoir décrit un tel cas en 1865, dans *Virchow's Archiv*, sous le nom de *pseudo-leucémie* : il s'agissait d'un homme de 24 ans, présentant un tableau clinique de leucémie avec splénomégalie importante, mais avec une diminution

des leucocytes sanguins ; l'autopsie montra une infiltration lymphocytaire diffuse de la rate, du foie, des reins, des ganglions, c'est-à-dire des lésions semblables à celles que l'on rencontre dans les leucémies vraies ; c'est en raison de cette analogie clinique et histologique que COHNHEIM créa le terme de pseudoleucémie se distinguant de la leucémie vraie par l'absence de modifications sanguines.

Plus tard, l'analogie clinique fut seule retenue et on désigna par pseudoleucémies une foule d'affections caractérisées par une hypertrophie splénique ou ganglionnaire, rappelant une leucémie, mais sans qu'il existe de leucocytose caractéristique. Les pseudoleucémies devinrent alors un cadre extrêmement vaste et confus, surtout pour les auteurs allemands, qui y firent entrer presque toutes les affections des organes hématopoïétiques.

C'est ainsi que PEL en 1885 décrit, sous le nom de pseudoleucémie, des cas avec grosse rate rappelant l'anémie splénique décrite en 1866 et 1867 par GRETSEL et GRIESINGER, des cas avec hypertrophie ganglionnaire rentrant dans le cadre des descriptions de HODGKIN et surtout de l'adénie individualisée en 1856 par TROUSSEAU et BONFILS, des cas mixtes enfin, qui seraient les plus fréquents ; il ajoute une forme fébrile, typhoïde, dont il rapporte quatre cas ; pour lui toutes ces affections présentent des relations avec les leucémies d'une part (elles pouvaient se transformer en leucémie vraie), avec les anémies essentielles avec splénomégalie d'autre part ; le seul lien de toutes ces observations disparates est l'hyperplasie des orga-

nes hématopoïétiques, constatée à l'autopsie, hyperplasie dont la nature n'est pas précisée.

Un peu plus tard, en 1890, KLEIN rappelle l'opinion de COHNHEIM, MOSLER, JACCOUD d'après qui la pseudoleucémie ne serait qu'une forme ou mieux un stade particulier des leucémies ; personnellement il se rattache aux opinions de VIRCHOW, LANGHANS, EICHHORST, BIRSCH-HIRSCHFELD pour qui la pseudoleucémie est une véritable maladie autonome, différente des leucémies, et probablement de nature infectieuse.

Signalons que certains auteurs, en particulier PINKUS, ORTNER, EHRLICH, SCHUR, FALKENHEIM insistaient sur la valeur de la lymphocytose relative pour diagnostiquer cette pseudoleucémie, maladie autonome.

En réalité les quelques exemples que nous venons de citer montrent bien la confusion qui régnait vers la fin du XIX^e siècle sur ce groupe d'affections des organes hématopoïétiques sans modifications sanguines de type leucémique. Il fallut des études histologiques précises et d'individualisation dans ce vaste groupe, de quelques maladies très spéciales pour qu'on commençât à y voir clair.

Au point de vue histologique on montre que dans ces cas l'hyperplasie des organes hématopoïétiques peut être constituée d'éléments différents et on isole le lymphocytome avec RIBBERT, le granulome et le lymphosarcome avec KUNDRAT ; l'étude du granulome est précisée par PALTAUF et STERNBERG et dès lors l'individualité de la granulomatose maligne est

assurée ; certaines affections d'ordre tuberculeux ou syphilitiques, les lymphosarcomatoses sont également exclues du cadre des pseudoleucémies.

De même l'individualisation de quelques anémies spléniques, telles en particulier que la maladie de BANTI, restreint encore l'importance de ce groupe.

L'expression de pseudoleucémie désigne alors seulement les cas où, sans modification notable du sang, existe une hyperplasie des organes hématopoïétiques exactement comparable à celle que l'on observe dans les leucémies vraies. On en revient alors à la conception de COHNHEIM, d'après qui il ne s'agirait que de formes particulières ou de stades initiaux des leucémies.

On est ainsi amené à considérer que le fait essentiel, dans les leucémies, n'est pas l'altération sanguine mais la prolifération parenchymateuse des organes hématopoïétiques ; l'altération du sang ne serait que secondaire et en quelque sorte contingente.

PAPENHEIM a fortement exprimé cette opinion en disant que la leucémie sanguine n'est qu'un symptôme qui peut faire défaut, l'essentiel étant la « leucémie tissulaire ».

On conçoit ainsi que parmi ces pseudoleucémies, comme parmi les leucémies vraies, il soit nécessaire de distinguer deux formes suivant le caractère de l'hyperplasie :

Une forme myéloïde, souvent désignée par le terme de myélose et pour l'étude de laquelle nous renvoyons à la thèse récente de M^{lle} AUBERT (Lyon 1939) ;

Une forme lymphoïde, qui nous intéresse seule ici.

Cette forme lymphoïde des pseudoleucémies pourrait, comme la leucémie lymphoïde vraie, se manifester par une hypertrophie ganglionnaire, plus rarement par une splénomégalie pure ; nous en arrivons ainsi, en partant des leucémies, à l'affection qui nous intéresse et qui ne serait autre chose qu'une forme particulière de leucémie lymphoïde, forme anormale à la fois :

Par le tableau clinique : splénomégalie pure sans adénopathies ;

Par le tableau hématologique : pas d'augmentation des globules blancs.

En réalité cette assimilation avec les leucémies, si elle est admise par un grand nombre d'auteurs, reste encore discutable pour de multiples raisons que nous verrons plus tard. Nous avons cependant tenu à présenter ainsi notre historique pour bien montrer la parenté qui paraît tout de même unir les cas qui nous intéressent avec la leucémie lymphoïde, et surtout pour tenir compte de l'évolution réelle des idées, évolution qui conduit tout naturellement à l'existence de cette pseudoleucémie lymphoïde, qu'il s'agisse de sa forme ganglionnaire, la plus typique, ou de sa forme splénique, la plus rare.

Les termes innombrables employés par les divers auteurs pour désigner cette affection prouvent en même temps la confusion réelle qui règne dans ce domaine de la pathologie et la tendance presque générale à faire entrer la maladie dans le cadre des leucé-

mies. Nous allons rappeler aussi rapidement que possible ces diverses dénominations.

La première, nous l'avons dit, fut celle de *pseudo-leucémie*, expression défectueuse par la confusion qu'elle a entraînée avec certaines maladies comme la granulomatosose maligne ou les anémies spléniques ; elle est cependant encore employée par certains ; c'est ainsi que NAEGELI, pour conserver ce terme en 1931, est obligé de distinguer les pseudoleucémies en général qui comprennent la granulomatosose, les lymphosarcomatoses, etc... et les pseudoleucémies vraies, véritables formes mineures de leucémies.

Quelques auteurs italiens, tels GASPARE en 1934, conservent également le terme de pseudoleucémie, mais il représente pour eux, une véritable entité clinique, distincte de la granulomatosose, de la lymphosarcomatosose, distincte aussi de la véritable « leucémie leucopénique », la différence entre pseudoleucémie et leucémie leucopénique tenant à l'absence ou à la présence de cellules lymphatiques immatures ; cette dernière distinction paraît assez artificielle ; elle n'est d'ailleurs pas admise par d'autres Italiens, tel GREPPI qui conserve également l'expression de pseudoleucémie mais l'applique à tous les cas de leucémie leucopénique, qu'il y ait ou non présence de cellules immatures.

Toutes ces confusions nous ferons en tous cas rejeter d'une façon définitive le terme de pseudoleucémie.

D'autres appellations tiennent surtout compte du tableau clinique, semblable à celui de la leucémie

lymphoïde; comme cette dernière est désignée souvent à l'étranger par les termes de lymphadénose ou de lymphadénie, on parlera alors de *lymphadénose aleucémique* (SCHRIDDE) ou de *lymphadénie aleucémique*; ces deux expressions ont l'inconvénient de faire songer à une hypertrophie ganglionnaire, ce qui est faux lorsqu'il s'agit de formes spléniques pures; la deuxième d'autre part risque d'entraîner la confusion avec d'autres lymphadénies, telles que la granulomatosose ou les lymphadénies tuberculeuses ou syphilitiques, si bien qu'on retrouve les inconvénients du terme de pseudoleucémie.

Certains auteurs parlent de *leucémie leucopénique* ou *aleucémique* ou plus simplement d'*aleucémie* (PAPPENHEIM).

D'autres, tenant compte surtout du processus anatomique, parleront de *lymphomatosose aleucémique* et subleucémique (TÜRK, CLERC) ou plus simplement de *lymphose aleucémique*.

P.E. WEIL a proposé pour toutes ces maladies le terme de *cryptoleucémie*, indiquant par là que le processus reste caché dans les organes hématopoïétiques et ne se manifeste pas dans le sang; il parlera alors dans le cas particulier de *cryptoleucémie lymphatique*.

En réalité un très grand nombre de ces expressions ont l'inconvénient ou de prêter à confusion ou d'être au contraire trop précise et d'impliquer à priori l'analogie avec les leucémies. Nous croyons que pour ces diverses raisons la meilleure est celle de *lymphose aleucémique*, qui indique bien les caractères anatomi-

ques et cliniques de la maladie, sans rien préjuger de sa nature réelle.

Le cas qui nous intéresse était une « lymphosé aleucémique splénomégalique ». Nous allons passer en revue rapidement, pour terminer ce trop long historique, les cas semblables que nous avons pu retrouver dans la littérature ; beaucoup de ces cas sont d'ailleurs très imprécis et nous ne les retiendrons pas.

L'observation la plus ancienne est certainement celle que nous avons déjà signalée de COHNHEIM (1865), qui paraît avoir assez bien vu les divers caractères de l'affection : splénomégalie sans modification leucémique du sang ; infiltration lymphatique diffuse à l'autopsie.

Certains cas individualisés depuis GRETSEL et GRIESINGER (1866, 1867) sous le nom d'anémies spléniques semblent correspondre d'après GREPPI au même syndrome, mais les descriptions en sont assez imprécises.

WESTPHAL en 1895 parle aussi de cette forme particulière de pseudoleucémie ; ses observations sont sans valeur du fait de l'absence de détails précis et de la confusion probable avec d'autres splénomégalies.

En 1902 P.-E. WEIL et CLERC publient à la Société de Pédiatrie de Paris deux cas de splénomégalie chronique de l'enfance avec anémie et lymphocythémie, qui paraissent se rapprocher un peu de notre observation ; il nous a malheureusement été impossible de les retrouver ; il convient d'ailleurs de signaler que dans ses publications récentes P.-E. WEIL lui-même ne fait pas mention de ces deux observations.

BEZANÇON dans le *Traité d'Hématologie* (p. 669) rappelle ces deux cas de P.-E. WEIL et CLERC, et y ajoute un cas personnel avec anémie à 2.883.000 globules rouges, leucopénie à 3.100 globules blancs, dont 32 % de lymphocytes et 34 % de mononucléaires ; l'observation reste assez incomplète.

En 1904, BIGNAMI, au Congrès de Médecine Interne de Rome, décrit d'une façon plus précise ce qu'il appelle « une splénomégalie lymphomateuse », sorte de pseudoleucémie lymphatique intéressant la rate et respectant les ganglions superficiels.

En 1913, NÄGELI, dans son traité d'Hématologie *Blutkrankheiten* ne fait que signaler à la page 305 certains cas de pseudoleucémie chroniques dans lesquels l'adénopathie est discrète, la splénomégalie considérable, le tout s'accompagnant d'une lymphocytose sanguine relative et de la présence de quelques lymphocytes pathologiques (formes géantes, cellules de RIEDER) et évoluant plus lentement que la leucémie vraie.

En 1924, MICHELI, dans un rapport au Congrès de Médecine Interne de Milan sur les indications de la splénectomie dans les splénomégalies, parle assez longuement de la forme splénique de lymphose chronique aleucémique ou pseudoleucémie lymphatique splénique, qu'il assimile à certains cas d'anémie splénique de GRIESINGER et à la splénomégalie lymphomateuse de BIGNAMI ; il admet que le traitement doit être le même que pour la leucémie vraie, c'est-à-dire médical et radiothérapique ; la splénectomie, séduisante au premier abord si l'on admet l'envahis-

sement de la rate seule, est en réalité contrindiquée, car cette localisation stricte à la rate ne s'appuie sur aucun fait précis ; d'ailleurs les cas où la splénectomie fut pratiquée du fait d'une erreur de diagnostic (RYSCHLICH, HIRSCHFELD, CESA-BIANCHI) se seraient terminés par la mort.

Ultérieurement certains articles de traités parlent également de cette lymphose aleucémique à forme splénique ; en particulier CLERC, dans le traité de ROGER-WIDAL-TEISSIER, décrit la forme splénique pure de la lymphadénie lymphatique aleucémique ; il rappelle les deux cas publiés par lui en collaboration avec WEIL en 1902 ; il admet que cette forme serait très rare chez l'adulte, plus fréquente chez l'enfant où elle ne constituerait qu'une variété hématologique de l'anémie de VON JAKSCH.

Déjà plus précise et plus explicite est la description qu'en donne NÆGELI dans la dernière édition (1931) de *Blutkrankheiten* soit à propos de la lymphadénose (p. 492) soit à propos des pseudoleucémies (p. 531) ; il insiste sur la valeur de la lymphocytose relative, sur les altérations possibles des globules rouges dans les formes graves, sur la diffusion habituelle du processus à l'autopsie (rate, moelle, ganglions profonds), sur l'évolution possible mais très rare vers la leucémie vraie ; cette transformation possible lui fait admettre néanmoins que la distinction entre leucémie vraie et pseudoleucémie est assez artificielle.

Mais la description de beaucoup la plus complète est celle de GREPPI dans le traité de FERRATA, *le Émopatie* (vol. II, part. I, p. 482), sous le titre de

pseudoleucémie lymphatique splénomégaly. L'auteur admet la diffusion habituelle du processus qui touche non seulement la rate, mais aussi les ganglions abdominaux profonds, le foie, la moelle osseuse ; il insiste sur la longue durée d'évolution, sur le volume considérable de la rate (3 kg. et plus), sur la diminution fréquente des globules blancs ; il montre les difficultés du diagnostic avec les anémies spléniques et la valeur, pour établir ce diagnostic, de la lymphocytose relative, de la présence de formes immatures dans certains cas, de l'exploration directe des organes hématopoïétiques, moelle et rate en particulier ; il met en évidence au point de vue anatomopathologique, le caractère diffus, uniforme de l'altération splénique, avec disparition des follicules, caractère qui oppose la pseudoleucémie à une affection assez rare décrite par BANTI sous le nom de *splénomégaly avec lymphocytose*, dans laquelle les follicules spléniques sont seulement hyperplasiques, tout en restant bien individualisés ; enfin GREPPI admet que la splénectomie, bien que mieux supportée que dans la leucémie ordinaire et parfois favorable, reste en pratique contre-indiquée.

En réalité, la description de GREPPI, bien que très précise et assez semblable à ce que nous avons personnellement constaté, ne comporte pas d'observation que nous puissions rapporter ici ; les observations complètes et suffisamment démonstratives puisque, en plus de celles de COHNHEIM comportant un examen histologique assez précis, nous n'avons pu en trouver que huit assez récentes.

Deux de ces observations, celles de CRAWFORD et WEISS, de KREIS et MITTELBACH, sont rapportées dans la thèse de Michel KANTOR inspirée à Paris en 1935 par P.-E. WEIL sur les cryptoleucémies lymphatiques.

Une troisième est celle de MULLER publiée en 1935, et ayant évolué secondairement vers une forme ganglionnaire. Les trois premières observations sont d'ailleurs assez discutables.

Les cinq autres ont toutes été observées par P.-E. WEIL et ses élèves ISCH-WALL et S. PERLÈS, qui depuis quelques années ont repris d'une façon minutieuse l'étude des cryptoleucémies et qui ont montré la fréquence relative de la cryptoleucémie lymphatique splénique pure, l'importance de la ponction splénique pour en faire le diagnostic, l'heureuse influence de la radiothérapie enfin ; ils en auraient observé ainsi 8 cas en quatre ans, de 1934 à 1937 ; sur ces 8 cas, nous en avons trouvé 5 utilisables et encore l'une de ces 5 observations est très brève et simplement résumée à propos d'un article sur la ponction de rate ; nous insistons tout de même sur le fait qu'un seul auteur ait pu en quatre ans observer 8 cas de lymphose splénique aleucémique ; ceci est une preuve que l'affection est assez fréquente et que le seul fait d'y penser et de faire les explorations nécessaires à son diagnostic permettrait probablement d'en découvrir d'autres cas.

Nous allons rapporter ces observations en commençant par la plus ancienne, celle de COHNHEIM ; bien qu'elle s'accompagne d'une petite hypertrophie gan-

glionnaire, nous y joindrons l'observation de MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL qui fut le point de départ de ce travail et nous ajouterons l'observation très récente de MM. WERTHEIMER et PLAUCHU dont l'intérêt réside dans l'heureuse influence de la splénectomie ; nous ferons précéder chaque observation d'un petit résumé qui en montrera les caractères essentiels et c'est seulement après ces observations que nous pourrons discuter, d'après des faits précis, l'allure clinique et anatomo-pathologique de l'affection.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

Nous rapportons ici toutes les observations que nous avons pu retrouver concernant la lymphose aleucémique splénomégalique. Nous commençons par le cas de COHNHEIM, bien que la présence de quelques ganglions puisse faire hésiter à le considérer comme une forme splénomégalique pure ; en réalité la prédominance considérable de la splénomégalie permet malgré tout de faire entrer ce cas dans le cadre de notre travail et surtout, il s'agit là de la première observation publiée de cryptoleucémie lymphoïde et à ce seul point de vue elle méritait d'être rapportée.

Toutes les autres observations sont beaucoup plus récentes, postérieures à la guerre.

Il est probable que d'autres cas ont été observés antérieurement par divers auteurs et les descriptions précises de GREPPI, de NAEGELI en font foi ; mais ces observations n'ont pas dû être publiées ; en tous cas, nous n'en avons pas trouvé mention, même dans les articles des deux auteurs précédents.

Observation de COHNHEIM : Un cas de pseudoleucémie. Virchows Archiv, 1865.

Pseudoleucémie lymphoïde avec splénomégalie considérable et leucopénie, chez un paludéen ; évolution rapide vers la mort ; infiltration lymphocytaire intense et diffuse de la rate, du foie, des reins, des ganglions.

Homme de 24 ans, mécanicien.

Antécédents : On ne relève qu'un accès paludéen d'une durée de sept semaines traité par la quinine à fortes doses. Le malade s'est remis rapidement de sa maladie.

Un an plus tard, le sujet accuse une perte d'appétit et des vomissements assez fréquents. Une tumeur s'est développée dans l'hypocondre gauche où le malade ressent des douleurs violentes sous forme de piqûres. Œdème malléolaire. Asthénie.

Examen clinique :

Splénomégalie importante.

Urines pâles, diminuées, de très faible densité ; gros disque d'albumine.

Température est normale ; et elle reste normale presque jusqu'à la fin de la maladie. Pouls accéléré (112 à 120).

Épistaxis fréquentes (sept fois pendant les douze jours d'hospitalisation à la Charité).

Sang : on pratique plusieurs examens :

Le nombre des éléments blancs du sang est diminué, mais le rapport $\frac{\text{Glob. blancs}}{\text{Glob. rouges.}}$ est très normal.

Pas de syphilis.

Autopsie :

Peau très pâle ; œdème malléolaire léger ; le tissu graisseux sous-cutané est peu développé ; les muscles sont d'une teinte rouge pâle. La pointe de la rate dépasse le rebord costal gauche de plus de 2 pouces. Le foie déborde le rebord costal droit d'un pouce et demi.

Cœur : de volume normal, il contient dans ses cavités du sang fluide, assez abondant, de couleur violet sale. Muscle cardiaque est hypotonique. Le péricarde est très anémié.

Poumons : fortement oedématiés, remplis d'air. On ne note qu'à la base droite un peu d'hypostase. Des anciennes adhérences étendues recouvrent les deux poumons.

Bronches : les glandes bronchiques ne sont pas augmentées de volume.

Follicules du dos de la langue et des amygdales sont un peu augmentés de volume. Les amygdales sont cryptiques.

Rate : recouverte en partie par le lobe hépatique gauche, présente une longueur de 10 pouces, une largeur d'environ 7 pouces et sa plus grande épaisseur est de 3 pouces et demi. La capsule splénique est légèrement épaissie, les bords arrondis et lisses.

A la coupe, le parenchyme splénique est de consistance moyenne, la surface de section est assez lisse, marbrée et de nombreux follicules d'un gris clair se détachent de la pulpe rouge et uniforme.

Surrénales : un peu plus petites que normalement et plus humides.

Reins : le rein gauche, très volumineux, est entouré d'un tissu fibro-graisseux dont l'élément gras est peu développé. Ses dimensions sont les suivantes : longueur : 7 pouces ; largeur : 3 pouces ; épaisseur : 2 pouces et demi.

La capsule se laisse facilement séparer du rein. Elle montre à sa surface interne des *taches et stries hémorragiques* étendues.

La surface rénale, elle-même, offre un aspect encore plus bigarré que la capsule : sur un fond blanc, on aperçoit des taches et stries rouges, isolées ou confluentes. Ces *infiltrations sanguines* ne pénètrent que peu en profondeur dans le parenchyme rénal. Aussi, le parenchyme apparaît-il à la coupe plus uniforme, moins bigarré que la surface du rein, avec prédominance des parties blanches sur les parties rouges. La substance corticale en particulier est presque

uniformément blanche. Par places, on trouve encore quelques taches sanguines perdues dans cette corticale très élargie et dont la structure normale a disparu. Les pyramides sont également altérées. Envahies par de petites masses blanches arrondies ou ovalaires, de la grosseur d'un petit pois à celle d'une noisette, pénétrant de la corticale dans la médullaire, les pyramides ont perdu leur aspect radié sauf au voisinage des papilles. Le bassinet présente des taches hémorragiques. La consistance du parenchyme rénal (corticale et médullaire) est ferme et ne présente pas de réaction amyloïde.

Le rein droit est moins volumineux que le gauche, mais présente les mêmes altérations.

La muqueuse du tractus digestif est très pâle, parfaitement lisse.

Foie : très volumineux. A la coupe, le parenchyme hépatique se présente avec des volumineux acini, réguliers, de couleur gris-rouge. Ces acini sont entourés de petits anneaux d'un gris clair, un peu saillants et transparents, formations leucocytaires comme nous le verrons plus tard.

Pancréas : la tête du pancréas est volumineuse. Le parenchyme est très ferme, blanchâtre.

Glandes lymphatiques mésentériques : très volumineuses. A la coupe, le parenchyme est gris clair.

Glandes lymphatiques rétropéritonéales, inguinales et cervicales sont augmentées de volume. De même les glandes sous-maxillaires.

Aorte : on note un rétrécissement des portions thoraciques et abdominales.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

La rate, le foie, les reins, les glandes lymphatiques mésentériques, rétropéritonéales, inguinales et cervicales sont atteints d'une hyperplasie tissulaire avec infiltration lymphocytaire comme dans une leucémie vraie.

Toutefois, une différence est à signaler : tandis que dans

la leucémie vraie les éléments blancs se trouvent groupés en amas, en petits foyers répartis dans le tissu hyperplasié, ici dans la pseudo-leucémie, l'infiltration leucocytaire est *diffuse* et non concentrée en foyers plus ou moins limités.

Comment expliquer l'absence de passage dans le sang de ces éléments blancs malgré leur forte hyperproduction ? Il serait vraiment arbitraire d'admettre que la courte durée de la maladie (trois mois) n'avait pas permis aux globules blancs de passer du lieu de leur formation au sang pour en modifier la formule.

Enfin, quant à l'étiologie de cette maladie, elle reste complètement obscure.

Observation de MM. V. CORDIER, P. CROIZAT et L. REVOL : Un cas de lymphose spléno-hépatique aleucémique.

Splénomégalie isolée considérable évoluant depuis quatre ans au moins ; anémie, leucopénie, lymphocytose relative ; aggravation par la radiothérapie ; mort à la suite de la splénectomie. La rate et le foie présentent une infiltration lymphoïde du type de celle rencontrée dans les leucémies.

Arq. L..., 37 ans, vient consulter le Docteur CORDIER le 29 novembre 1936 qui le fait entrer dans son service à l'hôpital Édouard-Herriot pour une volumineuse splénomégalie, accompagnée de quelques troubles de l'état général.

Les antécédents héréditaires ou collatéraux n'apprennent rien de particulier.

Dans les antécédents personnels n'existent ni syphilis ni tuberculose. En 1917-1920 le malade a fait trois ans de service militaire dans les fusilliers marins, dont dix mois de guerre et le reste à Toulon ; il n'a jamais quitté la France.

Depuis *six à sept ans* sont apparus quelques malaises : vomissements, sueurs fréquentes et surtout crises fréquentes d'urticaire, alors qu'auparavant il ne se souvient pas en en avoir jamais présentées.

Il y a quatre ans, à l'occasion d'un examen systématique au cours d'une congestion pulmonaire, le Docteur DELAIGUE constate une splénomégalie modérée.

Depuis lors celle-ci n'a cessé de se développer, sans s'accompagner pendant trois ans d'autres symptômes fonctionnels que des éblouissements et quelques malaises vagues. Depuis un an cependant elle occupe tout l'abdomen et devient gênante ; en même temps la lassitude s'accroît, de temps en temps apparaissent des œdèmes discrets des membres inférieurs, un amaigrissement s'installe, que l'on ne peut faire préciser ; par moments surviennent des épisodes diarrhéiques assez discrets.

Un interrogatoire serré apprend enfin que le malade a présenté il y a quelques temps une *poussée ganglionnaire*, actuellement disparue, au niveau des aines et des aisselles, et qu'au cours de l'été dernier sont apparus quelques éléments purpuriques et de rares épistaxis.

L'examen nous met en présence d'un homme amaigri, un peu pâle, mais encore vigoureux.

L'examen pulmonaire et cardiaque est négatif, la tension artérielle est à 12/7.

L'appareil digestif paraît indemne, en dehors des crises de diarrhée ; il n'y a pas d'ictère, *le foie n'est pas perçu*. Aucune adénopathie superficielle n'est perceptible et il n'y a pas de traces de la poussée ganglionnaire signalée par le malade.

On note un petit kyste de l'épididyme gauche. Plus importants à signaler sont quelques *éléments purpuriques* au niveau des jambes et des taches rubis assez rares.

Tout l'intérêt se concentre sur la *splénomégalie qui est considérable* ; en effet, la rate occupe tout le côté gauche de l'abdomen depuis le rebord costal jusqu'au pubis et déborde très largement la ligne médiane, comblant la fosse iliaque et le flanc droit, ne laissant de libre qu'une bande étroite (un travers de main au maximum) le long du rebord costal droit ; à ce niveau le bord présente les

incisures caractéristiques ; la consistance générale de l'organe est ferme ; la surface en est lisse, régulière ; la palpation n'en est pas douloureuse.

Les examens spéciaux suivants sont aussitôt pratiqués :

Examen du sang : le 29-11-36.

Numération : Gl. R. = 3.450.000.

Gl. Bl. = 3.500.

Temps de saignement : 16 min. 40 sec.

Temps de coagulation en tube : 10 minutes.

Caillot complètement irrétractile.

Signe du lacet nettement positif.

Formule leucocytaire :

Polynucl. neutro.....	20,5	
— éosino	2	
Lymphocytes moyens	55	{ 64
Lymphoblastes	9	
Monocytes	7	
Monoblastes	3,5	
Myélocytes neutro	1	
Métamyélocytes neutro	0,5	
Érythroblastes basoph.	0,5	
— polychrom.	0,5	
Hémocytoblastes	0,5	
	100	

Myélogramme par ponction sternale :

Hémocytoblastes	1,75	
Myéloblastes	2	
Promyélocytes neutro	3,5	{ 30,0
Myélocytes —	12	
Métamyéloc. —	6	
Polynucl. —	6,5	
Promyéloc. éosino	1	
Myélocytes —	2,75	{ 6,25
Polynucl. —	2	
Polynucl. basophiles	0,5	

Proérythroblastes	2	} 41
Érythroblastes baso	6,25	
— polychrom.	18,25	
— orthochrom.	11,25	
Glob. rouges nucléés	3,25	} 17,5
Lymphoblastes	5,5	
Lymphocytes	12	
Monoblastes	1,25	
Monocytes	0	
Hémohistioblastes	2,25	
		100,00

L'examen du produit de ponction sternale, ainsi que celui des frottis dermiques montre *l'absence de Leishmania* (Docteur MORENAS).

La réaction de *Casoni* est *négative*.

La réaction de WASSERMANN est *négative* dans le sang.

L'examen des fèces ne montre rien d'anormal.

La radioscopie thoracique ne montre pas d'adénopathie médiastine ; l'estomac apparaît dévié par la masse splénique.

On ne pratique pas de ponction splénique qui paraît dangereuse.

Ces différents examens font éliminer le diagnostic de leucémie, de KALA-AZAR, de kyste hydatique. La moelle paraît peu active, en dehors de la ligne érythroblastique. On s'oriente plutôt dans le sens d'une maladie de BANTI, d'évolution anormale, ou d'une myélose splénique aleucémique peut-être de type mégacaryocytaire.

Mais le volume considérable de la rate fait redouter la splénectomie et l'on décide d'essayer, à doses prudentes, la radiothérapie.

Deux séances de radiothérapie sont pratiquées à huit jours d'intervalle au début de décembre 1936 (demi-heure à 80 cms).

Examen de sang le 7-12-36, après la première séance :

Gl. R. = 3.160.000 (chute légère).

Gl. Bl. = 930

donc chute très nette des Gl. Bl.

Le 14-12-36, après la deuxième séance de radiothérapie :

Gl. R. = 2.920.000 chute légère).

Gl. Bl. = 1.000 (stationnaire).

Le 20-12-36 :

Gl. R. = 3.500.000 (remontée très nette).

Gl. Bl. = 1.000.

On a arrêté la radiothérapie devant la chute massive des globules blancs et la diminution, qui fut d'ailleurs passagère, des globules rouges. On décide de faire une série de petites transfusions qui prépare le malade à la splénectomie, qu'il accepte.

On pratique ainsi *six transfusions* :

Le 6 janvier 1937 = 100 cc.

Le 15 — — = 150 cc.

Le 27 — — = 150 cc.

Le 6 février — = 150 cc.

Le 12 — — = 150 cc.

Le 18 — — = 150 cc.

Elles sont toutes bien supportées.

Les examens de sang pratiqués entre temps donnent les résultats suivants :

Le 15 janvier 1937 (après une transfusion) :

Gl. R. = 3.300.000.

Gl. Bl. = 1.500.

Formule : Polynucl. neutro	32	
— éosino	6	
— baso	2	
Monocytes	28	} 34
Monoblastes	6	
Lymphocytes	16	} 19
Lymphoblastes	3	
Plasmocytes	2	

Myéloc. neutro.....	1
Métamyélo. neutro....	1
Myéloc. éosino	1
Érythrobl. polychr....	1
Glob. r. nucléés	1

Le 20 janvier 1937 :

Temps de coagulation en tube : 7 minutes.

Temps de saignement : plus de 15 minutes.

Le 30 janvier 1937 (après trois transfusions) :

Gl. R. = 2.630.000.

Gl. Bl. = 1.700.

Formule : Polyn. neutro..... 17

— éosino 4

Monocytes 53 } 60

Monoblastes 7 }

Lymphocytes 15 } 16

Lymphoblastes 1 }

Plasmocytes 2

Hémocytobl. 1

Le 8 février 1937 (après quatre transfusions) :

Gl. R. = 2.850.000.

Gl. Bl. = 1.500.

Temps de coagulation : 10 minutes.

Temps de saignement : 8 min. 30 sec.

Le 19 février (après six transfusions) :

Gl. R. = 2.240.000.

Gl. Bl. = 1.000.

Les transfusions ont donc paru faire augmenter d'abord les globules blancs, puis ceux-ci ont diminué ; surtout l'anémie s'est accentuée.

Aussi décide-t-on de réaliser enfin la splénectomie, qui seule paraît susceptible de sauver le malade ; l'amélioration légère des stigmates hémogéniques (temps de saignement) fait espérer que l'intervention se passera bien.

Au début du mois d'avril 1937 le malade entre dans le service chirurgical du Docteur SENTRY.

Le 14 avril un nouvel examen montre que le temps de saignement dépasse 55 minutes.

On pratique aussitôt une transfusion de 150 cc.

Le 17 avril apparition de quelques épistaxis. Nouvelle transfusion.

Le 21 avril examen du sang :

Temps de coagulation : 18 minutes.

Temps de saignement : 7 minutes.

Gl. R. = 1.960.000.

Gl. Bl. = 750.

Hémoglobine = 7 g. 51, 53 %.

Valeur globulaire : 1,36.

Formule : Polynucl. neutro	34	
— éosino	4	
— baso	4	
Lymphocytes	23	
Monocytes	31	} 32
Monoblastes	1	
Myélocytes neutro	1	
Érythrobl. baso	1	
— polychrom.	1	
		100

Le temps de saignement a nettement diminué et, malgré l'anémie intense, l'état paraît favorable à l'intervention, qui est décidée pour le 23 avril.

Le 22 avril on pratique une nouvelle transfusion.

Intervention le 23 avril 1938 (Docteurs SANTY, TRUCHET, MOREL).

Anesthésie générale à l'éther.

Incision oblique de Lecène Deniker, commençant au-dessous de l'ombilic. Au cours de l'intervention on doit l'agrandir vers la droite de trois travers de doigt au delà de la ligne médiane.

On trouve une rate de très gros volume. Elle apparaît libre sur toute sa surface. On l'exteriorise en deux temps

en commençant par le pôle inférieur. Le pédicule est assez étalé, mais assez long pour être lié sans incident. On repince après coup une artère des vaisseaux courts de l'estomac qui a échappé aux ligatures.

On peut repéritoniser la grosse tubérosité avec le feuillet postérieur du hile splénique qui fournit un grand repli péritonéal.

La paroi est refermée à la soie de CHAPUT.

Transfusion de 300 cc.

Examen macroscopique de la rate :

Poids : 5 kilos.

Sang : 0 g. 500.

Longueur : 38 cm.

Largeur : 20 cm.

Hauteur : 20 cm.

Elle est de consistance ferme, mais non scléreuse.

Le 24 avril, le lendemain de l'opération, la température est à 40° ; l'état de shock est intense ; on fait du sérum sucré intraveineux et l'on donne de l'adrénaline *per os*.

Le 24 avril au soir le shock est très marqué.

Le 25 avril à 4 heures du matin le collapsus est extrême, le pouls est imperceptible ; il existe de la pâleur, un peu de cyanose et des signes d'hémorragie interne sans signe péritonéal.

On pratique une transfusion de 400 cc. qui remonte pour un moment l'état général mais n'empêche pas le malade de mourir quatre heures plus tard.

Autopsie le 26 avril :

Pas d'hémorragie interne. On ne note rien de particulier au niveau de la région opératoire ; pas de thrombose portal. Le foie paraît à peu près normal. On ne remarque pas d'adénopathie importante. La seule lésion macroscopique notée consiste en une infiltration hémorragique intense de toute la partie inférieure du poumon droit.

On prélève du foie, du myocarde, du poumon, de la moelle sternale.

EXAMENS HISTOLOGIQUES :

1) *Rate*. On a effectué avec la rate enlevée à l'intervention des frottis et des coupes.

Frottis : la formule est la suivante :

Petits lymphocytes adultes	45,5	} 95,5
Lymphocytes moyens jeunes.....	25	
Lymphoblastes	25	
Hémocytoblastes	1,5	
Polynucl. neutro.....	2	
Plasmocytes.....	1	
	100,0	

Coupes : aspect uniforme, avec disparition des follicules lymphatiques qui sont méconnaissables.

Présence de quelques îlots de sclérose, assez volumineux, mais rares.

La trame réticulaire paraît conservée.

Les éléments qui constituent ce tissu splénique semblent en majorité des lymphocytes jeunes et des lymphoblastes, à noyaux clairs ; les lymphocytes adultes, à noyaux denses, sont rares ; quelques mitoses. Pas d'images macrophagiques.

2) *Foie* : les travées et les cellules hépatiques sont intactes. Mais il existe une infiltration des espaces portes et un envahissement de la lumière des capillaires par des éléments d'aspect lymphocytaire, à noyaux relativement denses. Cet aspect des capillaires est particulièrement caractéristique d'un processus leucémique, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par comparaison avec un foie de leucémie lymphoïde ordinaire.

3) *La moelle osseuse* : prélevée à l'autopsie, apparaît, sur coupe, relativement active, plus que ne le laissait supposer la ponction sternale, pratiquée d'ailleurs avant la splénectomie. La trame réticulaire paraît normale.

Les éléments semblent appartenir surtout à la série

rouge ; les lymphocytes, bien que relativement abondants, sont très loin de la prépondérance qu'ils présentent habituellement dans la leucémie lymphatique ; les éléments granuleux et les polynucléaires sont rares ; on trouve quelques plasmocytes et mégacaryocytes.

4) Un fragment de *myocarde*, prélevé à l'autopsie, ne montre pas d'altération du muscle lui-même ; mais on est surpris, alors que le malade n'avait aucun antécédent rhumatismal, de trouver des nodules d'ASCHOFF parfaitement typiques, dont la présence s'explique mal.

5) Le fragment de *poumon droit* examiné montre enfin un état congestif intense, avec un envahissement de toutes les alvéoles par un œdème très important ; il s'agit d'un œdème hémorragique, qui est probablement une des causes de la mort.

Observation inédite, due à l'obligeance de M. le Professeur agrégé WERTHEIMER et de M. le Docteur PLAUCHU, Chef de clinique.

Lymphose aleucémique splénique guérie depuis trois ans et demi par la splénectomie, pratiquée peu de temps après la découverte clinique de la grosse rate.

M^{me} X., 42 ans, entre le 13-9-35 dans le service du Docteur WERTHEIMER, envoyée par le Docteur CORNET de Montélimar. Il n'y a rien à relever dans ses antécédents héréditaires ou collatéraux. Personnellement la malade n'a jamais toussé ni craché. Elle n'a présenté qu'en 1918 un abcès froid costal droit, actuellement guéri.

La malade vient pour une affection génito-urinaire datant de l'âge de 20 ans, avec troubles menstruels — à 39 ans métrite purulente.

Actuellement la malade se plaint de douleurs lombaires avec sensation de brûlure à la miction, urines troubles. En outre amaigrissement, teint jaunâtre, nausées.

A l'examen, le ventre est souple, mais on perçoit dans la fosse iliaque et dans l'hypocondre gauche une masse volumineuse douloureuse à la palpation et donnant le contact lombaire. Cette masse mobile, de consistance ferme et uniforme s'enfonce sous les fausses côtes gauches. L'uroselectan montre qu'il ne s'agit pas d'un rein.

L'examen général est négatif. Ni sucre, ni albumine dans les urines.

Tension artérielle à 11,5/6.

Urée sanguine : 0,349.

Le 15-9-35 :

Temps de saignement : 3 min. $\frac{1}{2}$.

Temps de coagulation : 5 min. $\frac{1}{2}$.

Numération globulaire :

Globules rouges : 3.600.000.

Globules blancs : 7.500.

Formule sanguine :

Polynucléaires neutroph.	42 %
Lymphocytes	24 %
Moyens mono.....	12 %
Grands mono	12 %
Cellules indifférenciées.....	10 %

Le 21-9-35 : intervention. Anesthésie générale à l'éther. Incision type BAZY.

On découvre une énorme rate, non déformée, augmentée de volume dans son ensemble. Splénectomie. Fermeture totale.

Examen de la pièce : macroscopiquement rate non déformée, de consistance uniforme et normale. Poids 2 kg. 600.

Examen histologique : les fragments de rate présentent une homogénéisation à peu près complète du tissu avec disparition des corpuscules de MALPIGHI, vasodilatation importante et sclérose généralisée.

Il ne s'agit pas de fibro-adénie de BANTI et l'examen à l'immersion montre une hyperplasie très nette du réticulum splénique. En outre, la coupe est bourrée de cellules toutes

identiques, arrondies, à noyaux réguliers, peu monstrueux, à protoplasme irrégulier. On ne peut que conclure à réticulo-endothéliose bénigne ou à sarcome lymphoblastique. L'évolution clinique tranchera entre ces deux affections.

Le 26-9-35 :

Nouvel examen de sang :

Hématies..... 4.216.000

Leucocytes..... 12.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires 84

Grands mono..... 6

Moyens mono 2

Lymphocytes 8

La malade sort du service le 16 octobre 1935 allant très bien. Elle y revient le 15 avril 1939 (?) pour des douleurs abdominales sans horaire fixe, sans rapport avec le repos, sourdes, continues avec constipation.

L'état général est excellent. La palpation abdominale est négative. Le foie n'est pas perçu.

La cicatrice de splénectomie est souple. Pas de masse sous-jacente.

Examen radiologique : retard du transit au niveau de l'angle gauche. Pas de ganglions dans les différents carrefours.

Examen de sang le 21-4-39 :

Globules rouges..... 2.232.000

Globules blancs..... 8.500

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles..... 26 %

Métamyélocytes neutrophiles 15 %

Métamyélocytes éosinophiles..... 1 %

Myélocytes neutrophiles..... 2 %

Grand mono..... 2 %

Moyens mono..... 26 %

Lymphocytes 28 %

Le 16-5-39, nouvelle formule :

Polynucléaires neutroph.	31,5 %
Polynucléaires éosinoph.	1 %
Myélocytes	1 %
Polynucléaires basophiles	0,5 %
Formes dégénérées	0,5 %
Lymphocytes	63 %
Monocytes	2,5 %

Les coupes histologiques de la rate, qui datent de 1935, vues en avril 1939 montrent bien qu'il ne s'agit pas d'un sarcome de la rate.

L'aspect de l'organe est uniforme avec disparition des follicules lymphatiques. La trame réticulaire paraît conservée. Les éléments qui constituent le tissu splénique semblent en majorité des lymphocytes jeunes et des lymphoblastes, à noyaux clairs ; les lymphocytes adultes à noyaux denses sont rares. Ni mitoses ni cellules macrophagiques.

On ne peut conclure qu'à une lymphose splénique.

Observation n° 1 de P.-E. WEIL, P. ISCH-WALL, S. PERLÈS : La ponction de la rate dans la lymphomatose. Sang, 1935, p. 350 et Presse médicale, 44.

Lymphose splénique aleucémique, diagnostiquée par la ponction de la rate. Amélioration par la radiothérapie.

Homme de 39 ans, est envoyé dans le service en juillet 1934 pour anémie, fatigue progressive, épistaxis fréquentes depuis trois mois environ.

Antécédents personnels : crise hépatique douloureuse il y a six ans.

Actuellement on est frappé par la pâleur du teint et la décoloration des muqueuses. L'état général est assez satisfaisant.

La rate est très augmentée de volume et déborde les

fausses côtes de quatre travers de doigt ; elle est ferme, mobile.

Il n'y a pas d'adénopathie appréciable.

Le foie est normal.

On pratique un hémogramme et un splénogramme.

Hémogramme :

Polynucl. neutros	45
— basos	1
Lymphos et moyens monos	47
Grands monos	7
Glob. rouges	2.420.000
Glob. blancs	8.800
Hémoglobine	70

Splénogramme :

Polynucl. neutros	5
— basos.....	0,5
Lymphoblastes	85
Monocytes	5,5
Plasmocytes	0,5
Cellules souches typiques	1,5
Normoblastes	2

Fond peu épais, sans granulations.

Glob. rouges sans grosses lésions.

Plaquettes très peu nombreuses.

Les lymphoblastes sont de taille moyenne ; leur noyau plus clair que celui des lymphocytes adultes, leur protoplasma est clair également et contient quelques granulations basophiles. Certains lymphoblastes ont des nucléoles bien visibles.

Malade est traité comme une leucémique par les rayons X, une grosse amélioration de l'état général survient ; la rate disparaît et la formule sanguine devient, le 13 novembre 1934 :

Glob. rouges	3.060.000
Hémoglobine	80
Glob. blancs	9.600

Poly neutros.....	49
Lymphos et moyens monos	36
Monocytes.....	15

Observation n° 2, de P.-E. WEIL, P. ISCH-WALL, S. PERLÈS : Un cas de lymphome splénique aleucémique reconnu par ponction de la rate. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp., 1934, p. 1097.

Lymphose splénique aleucémique, avec formule sanguine strictement normale. Diagnostic établi sur le splénogramme. Amélioration par la radiothérapie.

M^{me} G..., 61 ans, vient consulter le 8 mai 1934 pour une énorme splénomégalie dont elle connaît l'existence depuis un an. Aucun antécédent pathologique notable. Mariée, elle a eu jadis un enfant bien portant. Ni syphilis, ni tuberculose, ni paludisme. Bien portante jusqu'à la fin de 1932, la malade a eu, à ce moment, de grands chagrins, et de grandes fatigues. Depuis lors, elle reste très fatiguée. Son médecin consulté a constaté une tumeur du flanc gauche, qu'on a prise cliniquement et après radiographie, pour une tumeur cancéreuse du rein. Opérée en janvier 1933, cette tumeur fut reconnue comme étant une grosse rate et le ventre fut refermé. Depuis lors la fatigue persiste. M^{me} G... a perdu trois kilos, présente des troubles digestifs légers, de la pesanteur abdominale ; son teint est un peu pâle, jaunâtre. Pas de tendance hémorragique.

Un examen du sang fait en avril 1933 montre :

Glob. rouges	3.200.000
Hém.	66
Valeur globul.	1,1
Glob. blancs	4.000
Poly	67
Eos.	2
Monocytes.....	2

Monos	5
Lymphos.....	34

Résistance globul. normale.

Je trouve, en mai 1934, une rate énorme descendant jusque dans la fosse illiaque et arrivant en dedans à 1 cm. de la ligne médiane. Elle est ferme, non douloureuse, et très peu mobile. Le foie est normal et ne déborde pas les fausses côtes. Aucune adénopathie.

Le sang ne montre qu'un certain degré d'anémie et une formule leucocytaire normale :

G. R.	3.840.000
Hém.	65
V. G. O.....	85
G. B.	6.000
Poly	69
Eos.....	2
Moyens monos	26
Grands monos	3

Une ponction splénique, pratiquée le 11, donne des fragments de parenchyme sans sang. Cette pulpe étalée montre une grande prédominance des leucocytes sur les hématies (9 sur 10) ; hématies normales. Les leucocytes sont en grande majorité des lymphocytes de type normal, à noyau circulaire fortement coloré, à chromatine dense et uniformément répartie, et à protoplasma peu abondant et clair. Pas de figures de mitose. Les monocytes sont peu nombreux ainsi que les poly. Pas de myélocytes ni d'érythroblastes.

Splénogramme :

Lymphocytes	95
Polynucl. neutro	3
Monocytes.....	2

Fond épais avec peu de granulations,
Glob. rouges normaux,
Plaquettes à peu près absentes.

Conclusions :

Image lymphocytaire pure ; lymphome splénique.

Cette constatation ne laisse place à aucune discussion. Cette splénomégalie est due à un lymphocytome ; il s'agit d'une leucémie lymphatique aleucémique. Seule la ponction splénique, le sang étant normal, a montré la nature de cette grosse rate. Ce diagnostic entraîne aussi la thérapeutique. Depuis le 16 mai, la malade a subi des séances de rayons X, à la dose de trois puis de deux par semaine, sur la rate divisée en segments. Revue le 11 juin, la malade se sent mieux ; sa rate a diminué de moitié : en bas elle atteint l'horizontale ombilicale, en dedans, elle est distante de 3 cm. de la ligne médiane.

L'examen du sang donne :

G. R.	3.130.000
Hém.	66
V. Glob.	1,04
G. B.....	1.900
Poly	82
Eos.....	2
Moyens monos	9
Grands monos	7

L'auteur fait suivre cette observation de commentaires que nous croyons intéressant de rapporter intégralement :

La compréhension de ce cas, grâce à la ponction splénique, est satisfaisante ; les principaux points à mettre en évidence sont les suivants :

1^o Rétrospectivement on peut affirmer que le diagnostic d'organe eût été fait par la ponction ; l'opération, qui ne fut qu'exploratrice, eût été évitée. Le chirurgien n'a pas enlevé la tumeur car il ne s'attendait pas à trouver une rate là où il cherchait un rein,

et il a d'ailleurs agi sagement, comme on le verra plus loin.

2° Le diagnostic de la nature de cette grosse rate isolée, sans syndrome hématologique concomitant, était impossible par la clinique seule. Maladie de BANTI au début ? Grosse rate primitive à grains jaunes ? On ne voit vraiment pas, dans une symptomatologie aussi pauvre, le signe donnant la clef du diagnostic. La ponction à elle seule apporte la solution : prolifération lymphocytaire de type leucémique, voilà le fait positif qui va permettre d'étayer un diagnostic. Mais le fait négatif, l'absence de passage dans le sang des éléments humoraux, ne vient-il pas s'opposer à ce diagnostic de rate leucémique ? Non, car notre expérience est suffisante et repose sur des cas assez divers pour que nous puissions être certains que la chaîne est continue entre les leucémies typiques avec invasion sanguine et les lymphoses (ou myéloses) spléniques ou splénoganglionnaires absolument aleucémiques en passant par les cas où les images sanguines sont subleucémiques ou seulement subleucémiques par intermittences. Les formules normales trouvées dans notre cas ne sont pas un obstacle au diagnostic, c'est la ponction de la rate qui par sa valeur et sa netteté l'emporte : il s'agit d'un *lymphome splénique pur*, ou en d'autres termes, assez impropres d'ailleurs, d'une leucémie lymphatique splénique aleucémique.

3° Les indications thérapeutiques sont du même coup fournies par la ponction ; cette rate tumorale de nature leucémique ne doit pas être enlevée, mais

soumise à l'irradiation X. Et, en effet, actuellement, ce traitement a déjà permis d'obtenir une diminution sensible du volume de l'organe.

Observation n° 3 de P.-E. WEIL : La ponction de la rate. Presse médicale, 1934, p. 1876.

Splénomégalie isolée ; diagnostic de lymphome aleucémique grâce au splénogramme.

Nous venons d'avoir encore tout récemment une preuve de la nécessité de la ponction de la rate pour porter un diagnostic, impossible cliniquement.

Une femme atteinte d'une *splénomégalie isolée* présente l'hémogramme suivant :

Glob. rouges	3.890.000
Glob. blancs	6.600
Poly neutros.....	69
— éosinos	2
Moyens mononucl.....	26
Grands mononucl.	3

Splénogramme donne une image toute différente :

Polynucléaires.....	3,5
Lymphocytes	94,5
Monocytes	2

Cette image lymphoïde pure entraîne le diagnostic de *lymphome splénique aleucémique*.

Observation n° 4 de P.-E. WEIL, P. ISCH-WALL. Sang, 1935.

Lymphose splénomégale aleucémique, évoluant depuis quatre ans au moins, déjà améliorée par la radiothérapie et diagnostiquée par le splénogramme.

Le Docteur L. bien portant jusqu'en 1924, ce malade présente alors des poussées de cholécystite passagères puis un érythème prurigineux avec gros amaigrissement.

En 1930 seulement, il se découvre par hasard une grosse rate ombilicale non douloureuse. L'état général est bon. Un examen de sang pratiqué alors montre une leucocytose à 20.000, mais avec équilibre normal.

Quatre séances de rayons X alors pratiquées amènent une fonte rapide de la rate. Ce traitement exécuté sans surveillance hématologique entraîne après la quatrième séance une angine avec leucopénie à 300 dont 1 % de polynucléaires. Des injections de lait rétablissent les globules blancs à 7.000 avec 70 % de polynucléaires. Le traitement est suspendu.

De 1930 à 1932, crises d'angiocholite et ostéopériostite alvéolo-dentaire, simulant une angine de LUDWIG. La rate reprend durant cette période un volume progressivement croissant. Le malade maigrit et est fatigué. C'est dans ces conditions que le malade vient consulter en juin 1934.

L'état général paraît assez satisfaisant malgré la pâleur, et l'examen ne montre rien d'autre qu'une grosse rate ombilicale isolée et une adénopathie minime, de date ancienne et d'aspect banal, des aines.

Le diagnostic de Kala-Azar avait été soulevé malgré l'absence de fièvre en raison d'une formo-gélification et une réaction de CHOPRA positives.

Les examens pour kyste hydatique étaient restés négatifs.

Hémogramme :

Poly neutro	18
Lymphos et moyens mono.....	79
Grands mono.....	3
Glob. rouges	2.400.000
Glob. blancs	5.200
Hémoglobine	60

Splénogramme :

Poly-neutro	3
Lymphocytes typiques	5

Lymphocytes jeunes	84
Plasmocytes	5,5
Myélocytes.....	0,5
Normoblastes	1
Mitoses	1

On peut noter tous les passages entre la cellule souche et le lymphocyte adulte. Fond clair. Globules rouges normaux. Plaquettes rares.

Cette observation était des plus malaisée à classer. Toutes les splénomégalias isolées pouvaient être envisagées ; la ponction splénique a tranché la question : lymphomatose splénique pure.

Observation n° 5, de P.-E. WEIL, P. ISCH-WALL : Un cas de cryptoleucémie lymphatique suivie depuis huit ans. Le Sang, 1937, p. 879.

Lymphose splénique aleucémique, avec adénopathies très discrètes au début. Amélioration par la radiothérapie qui permet une survie de huit ans au moins. Diagnostic établi secondairement d'après le spléno-gramme et l'hépatogramme.

M^{me} D..., 64 ans, entre à l'hôpital Tenon, le 21 décembre 1929, pour une tumeur de l'hypocondre gauche. C'est la malade elle-même qui a relevé la présence d'une masse volumineuse dans son flanc, il y a trois mois. Elle n'a donné lieu qu'à des troubles fonctionnels insignifiants ; un peu de pesanteur dans la position assise. Depuis ces trois mois la tumeur, au dire de la malade, aurait probablement augmenté de volume.

Durant ce laps de temps, deux faits sont à signaler :

1^o Depuis le mois d'août, apparition d'œdèmes des membres inférieurs, surtout à droite, fugaces, légers. En même temps, éruption au-dessous des genoux de petits éléments brunâtres, ovalaires, non prurigineux, de dimension d'une lentille (purpura ?).

2° Apparition vers le mois d'octobre de ganglions cervicaux indolents, à développement progressif, prédominant à droite. Cependant ils auraient spontanément diminué de volume depuis quelques semaines.

Par ailleurs, rien de notable : bon état général, malgré un amaigrissement certain.

Antécédents personnels : congestion pulmonaire en 1904, ayant laissé à sa suite un peu de fragilité bronchique (jamais d'hémoptysie). A 52 ans, ménopause, sans tendance hémorragique. Son mari est mort à 54 ans de tabès (grande ataxie). Ses deux enfants sont morts en très bas âge, à 5 ou 6 semaines, de diarrhée, dit-elle. Elle n'a jamais été aux colonies.

Examen :

La malade a un facies rosé, et paraît en bon état général. Poids 53 kilos pour une taille de 1 m. 55.

Abdomen : on perçoit, occupant tout l'hypocôndre droit, dépassant la ligne médiane, au niveau de l'ombilic, de deux travers de doigt et descendant au niveau de l'épine iliaque antéro-supérieure, une masse tumorale dure, indolore, mobile. Son bord antérieur, tranchant, présente une profonde incisure. La matité de cette tumeur remonte sous le bord costal, à 10 cm. au-dessus de la dernière côte sur la ligne axillaire antérieure. Cette rate soulève la paroi abdominale, on la voit sans la palper.

Le foie ne déborde pas la fausse côte et a sa limite supérieure dans le deuxième espace. On ne note ni ascite, ni circulation collatérale, ni œdème de la paroi, non plus que des membres inférieurs.

Au cou, dans les régions carotidiennes droite et gauche, on relève cinq ou six ganglions étagés en hauteur, mobiles, sans périadénite, indolores, de consistance ferme sans être dure. Leurs dimensions vont d'un petit pois à une noisette.

Dans le creux sus-claviculaire gauche existe un ganglion de la grosseur d'une noix. Présence d'un ganglion sous-

mental. Il n'existe pas d'adénopathies axillaires, non plus qu'inguinales.

Au cœur : on observe un léger souffle systolique de pointe. T. A. 14/8.

Aux poumons : quelques râles sous-crépitanants aux bases.

Système nerveux : les réflexes tendineux sont normaux, de même que le réflexe pupillaire.

Urine :

Albumine	0
Sucre	0

Examen du sang :

Glob. rouges	5.310.000
Glob. blancs	5.400
Hémoglob.	80
Val. glob.	0,75
Poly neutros.....	37
— éosinos	2
Lymphos.....	6
Grands lymphos.....	51
Myélos	2
Métamyélos	2

Bordet-Wassermann : négatif.

Temps de saignement : 7 minutes.

Temps de coagulation : 23 minutes dans un tube, 26 dans l'autre avec rétraction nulle dans l'un, très faible dans l'autre. Signe du lacet, faiblement positif.

Ponction de la rate :

Poly neutros.....	18
Lymphocytes jeunes	73
Lymphocytes adultes.....	9

Nombreux éléments par champ, très nombreuses ombres cellulaires, montrant la fragilité de cellules mononucléées.

Biopsie d'un ganglion : on trouve un ganglion fibreux, dont la structure est détruite. Il y a lymphose avec réticulo-endothéliose. Pas d'apparence de HODGKIN.

Évolution :

On fait un traitement d'épreuve spécifique. La malade reçoit une série de douze injections de Curalues. A la fin du traitement la rate conserve les mêmes dimensions. On institue à partir du 15 février 1930 un traitement radiothérapique, dirigé uniquement sur la rate.

Résumons cette observation :

Une femme de 64 ans vient consulter pour une très grosse rate d'apparition récente, elle a maigri pendant le développement de la tumeur splénique et elle présente des adénopathies uniquement cervicales de dimensions modérées, de consistance ferme. Ce syndrome spléno-ganglionnaire n'est pas éclairé par l'examen du sang : leucopénie légère avec lymphocytose relative.

Devant cet ensemble symptomatique le diagnostic est hésitant ; la ponction de rate qui cependant est des plus expressive n'est pas interprétée car elle est la première en date de tout notre travail. *La biopsie ganglionnaire est décevante* ; malgré la fibrose intense du ganglion, elle n'est pas en faveur du Hodgkin qui se trouve à peu près écarté, mais elle ne permet à aucun degré non plus d'appuyer un diagnostic de leucémie. Nous nous trouvons donc à cette époque devant un dilemme que nous ne savons pas résoudre : est-ce une rate inflammatoire ? est-ce une rate tumorale ?

Un traitement d'épreuve spécifique est essayé en raison de l'anamnèse (tabès du mari) ; puis un traitement radiologique est institué qui amène par deux fois la fonte à peu près complète de la rate ; et, fait curieux, les ganglions sans avoir jamais été irradiés directement disparurent rapidement, complètement. En effet, la radiothérapie *splénique* est commencée le 15 février 1930 et dès le 30 avril 1930 on note leur disparition. *Ils ne devaient plus jamais reparaitre depuis*. Durant les trois ans pendant lesquels la malade est suivie de près, le sang est examiné régulièrement. Le chiffre des globules blancs s'élève aux

environs de 10.000, dépasse même ce chiffre, mais la lymphocytose fait place à une *polynucléose* à plus de 80. L'évolution ne vient donc pas apporter plus de lueurs que les premiers examens.

La malade n'est plus revue pendant quatre ans ; son cas, non éclairci, est classé avec ceux qui n'ont pas reçu d'interprétation satisfaisante.

En juin 1937, elle revient, non parce qu'elle se sent très malade, mais par conscience, par reconnaissance pour l'amélioration que nous avons pu lui apporter autrefois. Elle a remaigri, mais ne se plaint pas. Comparé à son état de 1929, l'ensemble symptomatique est un peu différent ; nous sommes en présence d'une *splénomégalie isolée, considérable, sans adénopathie*, sans hépatomégalie concomitantes. A l'occasion de sa visite nous revoyons la lame de ponction splénique remontant à sept ans en arrière et le diagnostic nous saute aux yeux : il s'agit d'une cryptoleucémie lymphatique, d'un *lymphome splénique à peu près pur*, puisque les ganglions ne nous avaient pas montré de transformation leucémique manifeste, et qu'ils avaient rétrocedé complètement sans avoir jamais été irradiés directement.

L'examen complet du système hématopoïétique refait dans son entier aujourd'hui confirme le diagnostic de cryptoleucémie splénique, de lymphome splénique pur. En effet, le sang ne fournit aucun renseignement ; avec le chiffre de 5.650 G. B., on constate une *polynucléose paradoxale* à 88 %, et la présence d'un myélocyte. Par contre, la *rate* met en évidence une transformation leucémique parfaitement claire : grande abondance d'éléments, majorité imposante des cellules mononucléées des lignes lymphatiques à 94 %, représentée par des lymphoblastes, des lymphos jeunes et des lymphos adultes.

Cette seule constatation rend le diagnostic évident. Mais quel est le degré d'extension du processus leucémique ? Nous interrogeons le *foie* par ponction, bien qu'il ne soit

pas augmenté de volume, et constatons qu'il est nettement touché par le processus (nombreuses cellules par champ, 97 % d'éléments mononucléés). Nous n'avons malheureusement pas de possibilité de comparer son état actuel avec son état passé n'ayant pas encore commencé, en 1929, nos recherches sur le foie.

Il en est de même pour le *sternum*, mais celui-ci ne montrant qu'une transformation à *peine ébauchée* aujourd'hui (17 % de lymphocytes, chiffre un peu fort pour la moelle, mais ne permettant pas de conclusion).

Donc aujourd'hui, nous pouvons dire cliniquement : splénomégalie isolée sans syndrome sanguin ;

Anatomo-pathologiquement : *lymphome splénique* ayant peut-être été pur mais en voie d'extension au foie.

Au point de vue de l'évolution, il faut noter la lenteur de celle-ci, sa bénignité relative et au point de vue thérapeutique la sensibilité *très grande* de cette forme aux rayons X, sensibilité qui reste intacte, car après deux séances d'irradiation, la rate a diminué de près de moitié.

Observation de Heinrich MÜLLER : Zum Krankheitsbild der aleukämischen Lymphadenose. Münch. med. Woch. Nr 82, 1935.

Lymphose splénique aleucémique, évoluant depuis trois ans, améliorée par la radiothérapie. Apparition secondaire d'adénopathies discrètes.

J... S..., 64 ans, contremaitre. Il y a trois ans, le malade se plaignait d'une sensation de pression au niveau de la région gastrique, avec amaigrissement. On trouvait à cette époque une grosse rate, de consistance ferme, qui refoulait fortement l'estomac et l'intestin vers le côté droit. Absence de toute adénopathie palpable.

L'hémogramme était le suivant :

Hémoglobine	85 %
Glob. rouges	4.900.000

Glob. blancs	5.900
Éosinophiles	1 %
Segmentkernige	29 % (polynucl.
Monocytes	1 % neutros)
Lymphocytes	69 %

On traita le malade par les rayons X qui firent diminuer rapidement le volume de la rate. L'état général fut bien amélioré et le malade reprit son travail.

Il doit le cesser de nouveau, deux ans après. A ce moment, se produit une rechute de la maladie s'accompagnant d'un mauvais état général et surtout d'une grande lassitude. Actuellement, on trouve une peau jaune pâle, un foie un peu augmenté de volume et une rate à peine palpable. Quelques ganglions peu volumineux ont apparu dans les deux régions inguinales. Il existe un hydrothorax du côté du poumon droit.

Hémogramme :

Hémoglobine.....	85 %
Glob. rouges	4.030.000
Glob. blancs	1.600
Éosinophiles	2 %
Stabkernige	2 % (métamyélocytes)
Segmentkernige ...	22 % (polynucl. neu-
Monocytes	2 % tros)
Lymphocytes	72 % (présence de q.
	formes atypiques)

L'examen de l'exsudat pleural montre un liquide jaune clair dont le poids spécifique est 1.017. La réaction de RIVALTA est négative. La cytologie du liquide révèle une prédominance des lymphocytes ; on note quelques rares grandes cellules mononucléaires.

La radiographie après ponction permet de voir des images de condensation du parenchyme pulmonaire à la base droite. Les ganglions lymphatiques médiastinaux et ceux qui longent la trachée sont augmentés de volume.

Histologie d'un ganglion excisé :

Il existe une hyperplasie du tissu lymphoïde dans le sens d'une lymphose aleucémique. Au cours des semaines suivantes, les examens sanguins répétés montrent :

Hémoglobine	80 %
Glob. rouges	3.500 000
Glob. blancs	2.150 ; 1.900 ; 2 200
Stabkernige	rares
Éosinophiles	1 %
Lymphocytes	47 à 49 % (avec quelques formes immatures)

On irradie les ganglions médiastinaux. L'hydrothorax ne réapparaît que lentement ; il disparaît même pendant quelque temps. Le malade reprend son travail.

Observation de L. CRAWFORD and E. WEIS : Chronic lymphatic leukaemia with aleukemic blood picture. Am. Journ. Med. Assoc., 21 Jan. 1928, p. 203.

Hépto-splénomégalie considérable, paraissant dater de plusieurs années, avec gingivite et poussée fébrile et articulaire terminale ; mononucléose sanguine sans leucocytose.

A l'autopsie, présence dans la rate, le foie, les ganglions profonds, les parois gastriques et intestinales, de petits nodules formés de cellules lymphoïdes, qui permettent à l'auteur de poser le diagnostic de « leucémie lymphatique chronique ».

Homme de 55 ans, peintre de profession, est admis à l'hôpital le 4 mai 1927 pour faiblesse, douleurs dans le dos et dans l'abdomen et œdème des jambes.

Antécédents collatéraux : il n'y a rien à signaler.

Antécédents personnels : le malade a été toujours en bonne santé. On ne relève dans ses antécédents que des maux de gorge fréquents dans l'enfance, et une diphtérie, sans gravité d'ailleurs, à l'âge de 18 ans.

Marié à 25 ans, le malade est père de cinq enfants bien

portants. Il nie avoir eu jamais de maladies vénériennes.

Ces dernières années, le malade souffrait de douleurs articulaires passagères. Au cours de l'année précédente, il n'a pas pu travailler régulièrement en raison d'une faiblesse progressive et d'une dyspnée d'effort. Depuis un mois les jambes sont enflées. Les téguments sont pâles. Il n'y a ni cyanose ni circulation collatérale. On note une légère infection des gencives, mais sans liseré bleu. La gorge est normale. Absence d'hypertrophie des ganglions lymphatiques superficiels. Le cœur est peut-être un peu dilaté à gauche ; il existe un léger souffle systologique à la pointe.

Examen de l'abdomen :

La rate est énormément augmentée de volume, elle descend jusque dans la cavité pelvienne ; sa consistance est ferme. Le foie descend jusqu'à la hauteur de l'ombilic. Il n'y a pas d'ascite dans la cavité abdominale.

Le 12 mai, le malade se plaint d'un mal de gorge, il a de la température et des douleurs articulaires. Il perd finalement connaissance et meurt dans le coma le 16 mai.

L'examen de sang, pratiqué le lendemain de l'entrée du malade à l'hôpital, révéla :

Hémoglobine.....	60 %
Glob. rouges	3.200.000
Glob. blancs	8.900
Mononucléaires	77 %
Polynucléaires neutrophiles	22 %
Polynucléaires éosinophiles.....	1 %

Plaquette sanguines : 260.000.

Temps de coagulation : 1 min. 15 sec.

Temps de saignement : 1 minute.

Réaction de VAN DEN BERGH : négative.

Bordet-Wassermann : négatif.

La fragilité des globules rouges commence à 0,38 et elle est complète à 0,26.

L'hémoculture est négative.

L'urée sanguine, trois jours avant la mort, est de 58 mmg. (pour 100 cc. de sang).

On fait des examens de sang à plusieurs reprises et on obtient comme chiffre maximum pour les leucocytes 10.900, toujours avec prédominance des mononucléaires qui oscillent entre 70 et 80 % ; la plupart des mononucléaires semblent être des lymphocytes normaux. La veille de la mort, quelques cellules anormales (lymphoblastes ?) faisaient leur apparition.

Autopsie : le foie (2.710 g.), la rate (1.860 g.) et les ganglions lymphatiques mésentériques sont nettement hypertrophiés.

A la coupe, le foie et la rate présentent d'innombrables petits foyers gris, gros comme des pointes d'épingle répartis uniformément dans le tissu de ces organes. Les ganglions lymphatiques sont fermes et discrets, leur capsule est intacte. Il existe de nombreux petits nodules gris et circonscrits sur la séreuse de l'estomac et de l'intestin grêle ; de nombreux nodules circonscrits et saillants se voient également sur la muqueuse de l'intestin grêle où ils sont essentiellement confinés aux plaques de PEYER.

Quelques hémorragies existent au-dessous du péritoine et du péricarde et dans les poumons.

L'examen histologique des ganglions lymphatiques et de la rate montre des infiltrations étendues, soit localisées soit diffuses (extensive focal and diffuse infiltration), constituées de cellules mononucléaires qui ressemblent aux leucocytes normaux. Ces mêmes cellules constituent encore des infiltrations dans le foie, les poumons, les reins et les surrénales. Beaucoup des foyers dans le foie ressemblent nettement à des follicules lymphatiques. Les nodules, aussi bien ceux de la séreuse que ceux au niveau de la muqueuse de l'intestin, sont des amas de cellules lymphoïdes.

La section de la moelle osseuse du fémur ne montre pas une hyperplasie évidente.

Le diagnostic fut : « leucémie lymphatique chronique ».

L'auteur fait suivre l'observation de l'interprétation suivante :

« 1) Il est assez commun d'observer un nombre réduit de leucocytes dans les leucémies aiguës et subaiguës ; mais il est peu courant d'en observer dans les leucémies chroniques non traitées.

« Un jour avant la mort du malade, quelques cellules anormales apparaissent dans le sang. Il était assez difficile de savoir si elles étaient des myéloblastes ou des lymphoblastes. PINEY (*Recent Advances in Haematology*, London, J. and A. CHURCHIL, 1927, p. 43) a montré qu'il n'est pas exceptionnel de voir apparaître dans le sang des cellules myélogènes en cas de leucémie lymphatique ; il a également attiré l'attention sur le fait que l'oxydase-réaction ne peut servir à différencier ces cellules jeunes de la moelle osseuse des lymphoblastes étant donné qu'elles ne donnent pas d'oxydase-réaction positive.

« 2) Un autre fait de très grand intérêt est l'absence de ganglions lymphatiques superficiels. De tels cas ont été signalés mais sont très rares. »

Observation de H. KREIS et M. MITTELBACH : Kasuistischer Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der Lymphadenosen. (Über eine leukopenische subleukämische Lymphadenose.) *Medizinische Klinik*, Nr 12, 1934, p. 397.

Hépatosplénomégalie douloureuse et fébrile évoluant en huit mois vers la mort ; leucopénie et lymphocytose relative. A l'autopsie lésions complexes des organes hématopoïétiques, caractérisées surtout par des hémorragies et par une infiltration de cellules rondes dont la présence conduit l'auteur au diagnostic de lymphadénose.

E... M..., 32 ans, chauffeur de camion, n'a pas d'antécédents personnels et familiaux intéressants. Depuis cinq

mois, environ, le malade accuse une fatigabilité et une asthénie extrêmes qui l'obligent à renoncer à ses occupations professionnelles. Le malade est pâle ; il a maigri. A ces signes s'ajoute une sensation de « pression » dans les régions hépatiques et spléniques. La fièvre aurait fait son apparition en même temps que les troubles abdominaux.

Examen clinique :

Le *foie* est hypertrophié et dépasse de trois travers de doigt les fausses côtes. Il est lisse, de consistance moyenne et légèrement sensible à la pression.

La *rate* est très volumineuse et très sensible à la pression. Elle descend jusqu'au niveau de l'ombilic et dépasse la ligne médiane de l'abdomen. Sa consistance est moyenne. Il n'existe ni ascite ni ganglions palpables ; on ne trouve qu'un petit ganglion inguinal qu'on extirpe afin de faire un examen histologique. La température est à 38°2.

Hémogramme :

Glob. rouges.....	2.840.000
Glob. blancs	1.800
Leucocytes à noyau segmenté..	30 % (« segmentkernige »)
Leucocytes à noyau non segmenté.....	5 % (« stabkernige »)
Leucocytes éosinophiles	1 %
Formes jeunes	2 %
Lymphocytes	62 % (leur nombre absolu est 1.116)

Pas de monocytes. Parmi les lymphocytes, on trouve un assez grand nombre de petits lymphocytes à noyau libre (nacktkernige Lymphozyten). Pas de grands lymphocytes ou lymphoblastes. Pas de formes jeunes de globules rouges. Il y a anisocytose.

Urine : présence d'urobiline.

Hijmans VAN DEN BERGH	{	directe.....	traces.
		indirecte	négative.

Évolution :

Le malade est hospitalisé pendant trois mois. Pendant ce temps peu de modifications ont été notées dans la formule sanguine. Le nombre de globules blancs oscillait entre 1.200 et 2.200. Le nombre relatif des lymphocytes variait entre 62 % et 38 %, mais baissait à 20 % vingt-quatre heures avant la mort. L'anisocytose s'accompagnait plus tard de poikilocytose et de polychromatophilie. Le taux des érythrocytes tombait à 2.000.000, le nombre des thrombocytes de 84.900 à 60.400 sans s'accompagner de manifestations hémorragiques.

La rate et le foie augmentent rapidement de volume ; quinze jours après l'entrée à l'hôpital, l'examen au thorotraste montre une rate et un foie très volumineux. Ces deux organes descendent jusqu'au pubis. Ils accumulent mal le thorium, ce qui fait soupçonner une grave atteinte du système réticulo-endothélial.

Les douleurs hépatiques et spléniques sont devenues très violentes et le malade évite tout mouvement inutile. La température du type rémittent prend une allure septique : elle est normale le matin et monte à 40°, et plus, le soir. Sous l'influence du pyramidon, la température prend un type intermittent. Le malade souffre également d'une hyperhydrie (Hyperhydrosis) qui n'est guère influencée par l'« Agaricin » et l'empêche de dormir la nuit.

Anatomie pathologique :

Sur le très gros foie, on voit de petites et nombreuses hémorragies punctiformes. Le poids du foie est 2.200 g. ; ses dimensions : 30-20-10 cm.

La rate est rouge foncé. Son poids : 1.050 g. ; ses dimensions : 23-13-6,5 cm. La consistance de l'organe est modérément ferme. On note quelques zones de nécrose, ressemblant à des infarctus, grosses comme des petits pois ou des noix.

L'ascite est très abondante (Hydroasцитes). Il existe des

deux côtés des poumons un *hydrothorax* d'importance moyenne. Existence d'un œdème aux poumons.

Les *ganglions lymphatiques* péripancréatiques, iliaques et inguinaux internes et externes sont hyperplasiés.

Dans les *os longs*, on trouve par places de la moelle rouge.

Du côté du *cœur* existe une pleuropéricardite adhésive partielle. Le muscle cardiaque présente une anémie et une dégénérescence brune. Les deux ventricules sont dilatés.

Tube digestif: existence d'une gastrite catarrhale.

Les *amygdales* sont gonflées.

Les *surrénales* sont modérément riches en lipoides.

Examen macroscopique :

Le *foie* présente de nombreuses hémorragies, grosses comme une tête d'épingle, siégeant dans la capsule. A la coupe, les hémorragies ne sont pas uniformément réparties ; le lobe hépatique gauche en particulier ne présente guère d'hémorragies. La structure du foie est presque méconnaissable, quelques petits vaisseaux apparaissent thrombosés ; dans les canaux biliaires se voient quelques concrétions. La consistance du foie est assez ferme. Macroscopiquement le foie rappelle l'aspect d'une péliose.

La *rate* est rouge foncé. A la coupe existent des formations nodulaires bien visibles et en outre, on voit à la périphérie de l'organe des nécroses anémiques en coin. Des foyers de nécroses anémiques arrondis se rencontrent à l'intérieur de la rate ; ils ne sont pas en communication avec la surface splénique. Cette surface est bosselée et présente par places des cicatrices rétractées.

Les *ganglions lymphatiques* : la consistance des ganglions lymphatiques péripancréatiques, paraaortiques et iliaques est assez molle ; leur couleur est gris-rougeâtre. Des hémorragies minuscules existent à la surface de section.

Histologie :

Foie : on reconnaît assez bien la structure de l'organe.

On remarque surtout de nombreuses infiltrations en foyers, en particulier dans le tissu conjonctif périportal ; au niveau et autour de ces infiltrations existent des hémorragies soit circonscrites, soit confluentes. Les infiltrations sont constituées essentiellement de petites cellules rondes à noyau arrondi, riche en chromatine. Quelques-uns des noyaux présentent des destructions, parfois des lobulations. Au niveau des hémorragies et autour, on rencontre de rares leucocytes. Le tissu conjonctif ne semble pas nettement augmenté. Les parois des branches plus ou moins importantes de la veine porte sont infiltrées par les cellules décrites ci-dessus ; ces vaisseaux présentent des thrombus récents. L'oxydase — réaction dans les infiltrations est négative. Les cellules hépatiques renferment par places plusieurs noyaux. Dans les cellules hépatiques et dans le tissu conjonctif existent des pigments fins à réaction ferrique positive.

Rate : la structure est complètement effacée ; on ne reconnaît que quelques rares follicules. Ce qui frappe surtout, c'est l'abondance de sang dans le tissu conjonctif jeune où on reconnaît encore quelques trabécules et vaisseaux. Au niveau des hémorragies siègent quelques rares infiltrations en foyers, constituées par les mêmes cellules que nous avons rencontrées dans les infiltrations hépatiques ; ici encore des leucocytes se mêlent aux petites cellules rondes déjà décrites.

Moelle osseuse : la moelle est grasseuse, fortement vascularisée ; on peut y reconnaître des infiltrations en foyers constituées par les mêmes cellules qu'au niveau du foie et de la rate.

Un *ganglion lymphatique* péripancréatique examiné présente une certaine hyperplasie. La structure histologique est méconnaissable : présence d'hémorragies en foyers et de nécroses. A côté des cellules rondes à noyau foncé, on voit quelques rares cellules plus volumineuses et plus claires, probablement des cellules endothéliales des sinus.

L'image histologique est en grandes lignes celle de la rate, du foie, de la moelle osseuse.

Un ganglion lymphatique paraaortique montre une simple hyperplasie avec « catarrhe des sinus » de nature non spécifique et une « hyalinisation » par places.

Bactériologie :

Un frottis fait avec le liquide de l'œdème du poumon montre, en quantité modérée, des cocci arrondis, groupés deux à deux et à Gram positif ; on reconnaît parfois nettement une capsule entourant les cocci.

Les cultures aérobies et anaérobies pratiquées avec le tissu splénique sont restées stériles.

L'histologie du ganglion lymphatique inguinal extirpé avant la mort du malade ne montrait qu'une image d'inflammation chronique banale.

Conclusion :

Lymphadénose avec énorme hépato-splénomégalie et faible participation des ganglions lymphatiques régionaux, et de la moelle osseuse. Diathèse hémorragique étendue dans le foie, la rate, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse.

CHAPITRE III

ÉTUDE CLINIQUE ET HÉMATOLOGIQUE

A) ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

La pathogénie des lymphoses aleucémiques poserait les mêmes problèmes que celle des leucémies et l'on pourrait opposer deux théories : la théorie infectieuse et la théorie tumorale ; nous n'étudierons pas cette question très discutée et trop vaste pour pouvoir trouver sa place dans le cadre de notre travail, d'autant que la recherche, dans le passé de nos dix malades, des facteurs qui pourraient être invoqués en faveur de l'une ou de l'autre théorie, ne conduit à aucun résultat précis, car les rares antécédents pathologiques rapportés ne semblent jouer aucun rôle déterminant dans l'éclosion de la lymphose.

Quelques *circonstances étiologiques* méritent cependant d'être précisées.

Au point de vue *âge* la lymphose aleucémique splénomégalique est une maladie de l'adulte et respecte les âges extrêmes : le plus jeune de nos malades a 32 ans

(obs. KREIS), les plus âgés ont 64 ans (WEIL, obs. n° 5, MÜLLER).

Au point de vue *sexe* elle frappe aussi bien les femmes que les hommes, avec une légère prédilection pour ces derniers, qui sont au nombre de 6, contre 4 pour les premières (WEIL, obs. n°s 2, 3, 5 ; MM. WERTHEIMER et PLAUCHU).

La *profession*, lorsqu'elle est signalée, ne paraît avoir aucune importance.

Parmi les *antécédents pathologiques* enfin, il convient de signaler l'existence de troubles hépato-vésiculaires dans deux cas (obs. WEIL, n°s 1 et 4), une tuberculose osseuse dans l'observation de MM. WERTHEIMER et PLAUCHU, la notion d'une syphilis conjugale dans un autre cas (WEIL, n° 5), du rhumatisme articulaire concomitant avec atteinte cardiaque probable chez le malade de CRAWFORD et WEIS ; dans les trois autres observations aucun antécédent n'a été relevé ; enfin dans les deux derniers cas on ne parle pas du passé du malade ; de toutes façons ces facteurs sont trop multiples et variés pour qu'aucun soit retenu.

Quant à la *fréquence* de la lymphose splénique aleucémique, elle peut apparaître minime au premier abord puisque le nombre de nos observations est réduit à dix. En réalité, l'affection est probablement confondue très souvent avec d'autres splénomégalias isolées sous des étiquettes diagnostiques variées, dont la plus fréquente reste encore celle de maladie de BANTI ; un grand nombre de cas resteraient ainsi méconnus. D'ailleurs P.-E. WEIL, dans sa communication à la Société Française d'Hématologie du

5 juillet 1937, déclare en avoir observé 8 cas en quatre ans, sur lesquels 5 sont rapportés ici, ce qui montre que, mieux connues et soigneusement recherchées, les lymphoses aleucémiques splénomégaliqes ne seraient pas d'une extrême rareté.

B) LES SYMPTOMES CLINIQUES

Le début de l'affection est insidieux et le malade n'est vu par le médecin que lorsque la *splénomégalie* est déjà importante et parfois si considérable que le sujet lui-même l'a découverte, comme dans les observations nos 4 et 5 de WEIL. On comprend ainsi que la rate puisse être découverte par hasard, comme dans notre observation personnelle, où c'est à l'occasion d'un examen systématique au cours d'une congestion pulmonaire qu'on a constaté pour la première fois une splénomégalie.

Le plus souvent cependant le malade vient consulter pour des troubles qui attirent ou non l'attention sur une affection hématopoïétique.

Souvent c'est une sensation de *douleur*, de *pesanteur* ou de pression dans la région abdominale ou localisée dans l'hypocondre gauche qui décide le malade à aller consulter un médecin (obs. CRAWFORD, MÜLLER, WEIL, n° 5). Dans le cas de MM. WERTHEIMER et PLAUCHU, la malade accusait des douleurs lombaires qui faisaient penser plutôt à une affection urinaire qu'à une maladie hématopoïétique, étant donné la présence d'autres signes urinaires — brûlure à la miction, urines troubles — et d'antécédents urinaires.

La pesanteur abdominale est en général accompagnée d'un ou de plusieurs autres *troubles généraux*, comme l'asthénie, l'inappétence, l'amaigrissement, des nausées et des vomissements, des crises d'urticaire dans le cas de M. CORDIER, qui, à eux seuls, attirent l'attention plutôt sur une affection digestive qu'hématopoïétique.

La *pâleur des téguments* (obs. KREIS, WEIL, MÜLLER) ou leur teinte jaunâtre (obs. de M. WERTHEIMER), des *épistaxis* (obs. de MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL et WEIL, n° 1) orientent déjà plus nettement vers une affection sanguine.

Le malade de CRAWFORD présentait en dehors des douleurs dans l'abdomen et dans le dos, de l'*œdème des jambes*.

A la **période d'état**, c'est encore la splénomégalie qui occupe la première place parmi les signes cliniques. Les dix observations de lymphose aleucémique splénomégaly ne nous permettent que d'esquisser un *tableau clinique* de cette affection en faisant une étude analytique des symptômes présentés par les dix malades.

1) La splénomégalie.

La grosse rate, symptôme cardinal, évolue de façon *chronique*. Elle est isolée, sauf dans deux cas (obs. CRAWFORD et KREIS) où elle s'accompagnait d'une hématomégalie cliniquement décelable, mais alors le volume de la rate prime celui du foie. La rate est en général *très volumineuse*, parfois énorme et tous les médecins ont insisté sur ce très gros volume ; c'est ainsi que la rate du malade de MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL (5 kg.) remplissait presque toute la cavité

abdominale et celle de la malade de WEIL (obs. n° 5) occupait tout l'hypocondre droit, dépassait la ligne médiane, au niveau de l'ombilic, de deux travers de doigt et descendait jusqu'au niveau de l'épine iliaque antéro-supérieure.

La consistance de l'organe est ferme, la surface régulière et lisse. La rate est indolore ou au contraire douloureuse à la pression (obs. de M. WERTHEIMER ; obs. KREIS) et facilement mobilisable.

2) L'hépatomégalie.

La splénomégalie apparaît presque toujours pure, sans hépatomégalie, ce qui explique le nom donné à l'affection ; en réalité l'atteinte hépatique concomitante semble sinon la règle au moins fréquente, ainsi que nous le verrons au chapitre d'anatomie pathologique, mais cliniquement elle ne se traduit par rien et c'est seulement dans deux observations qu'il existait en même temps que la splénomégalie un gros foie, nettement perceptible (obs. CRAWFORD, KREIS). Dans ces cas l'hépatomégalie n'était qu'au second plan et ce qui dominait dans le tableau morbide, c'était l'importante splénomégalie ; il semble bien que l'hépatomégalie n'était qu'un signe secondaire, ainsi que le prouverait l'observation de MÜLLER dans laquelle la splénomégalie d'abord isolée, ne s'accompagna que deux ans plus tard d'une hépatomégalie ; il est très probable, malgré l'absence de preuves histologiques, que l'augmentation du volume du foie était due au même processus que celle de la rate. Cette atteinte hépatique peut d'ailleurs être décelée, comme dans le cas de P.-E. WEIL (obs. n° 5), par l'exploration

directe de l'organe, dont nous reparlerons au chapitre hématologique.

3) Les adénopathies.

En principe il n'en existe pas dans la lymphose aleucémique à forme splénique. En réalité, en dehors des adénopathies profondes que nous verrons au chapitre d'anatomie pathologique, l'existence d'une hypertrophie de certains ganglions superficiels est signalée dans quelques-unes de nos observations ; nous croyons malgré tout qu'il convienne de faire entrer ces cas dans le cadre de notre travail ; en effet, les adénopathies superficielles restent toujours très discrètes et paraissent tout à fait accessoires par rapport à la splénomégalie, signe primordial : c'est ainsi que dans un cas (obs. MÜLLER) l'hypertrophie ganglionnaire n'apparaît que très longtemps après l'atteinte splénique. D'autres fois au contraire les adénopathies sont très anciennes, mais d'aspect banal et semblent indépendantes de la maladie (WEIL, obs. 4) ; dans d'autres cas, elles sont très passagères et sont nullement signalées parmi les antécédents (M. CORDIER) ; enfin dans un cas (WEIL, n° 5) l'affection se présenta bien au début avec une adéno-splénomégalie, mais la biopsie ganglionnaire ne montra aucune modification caractéristique d'une lymphose et lorsque la malade fut revue sept ans plus tard, les adénopathies avaient disparu et l'hypertrophie splénique était le seul symptôme.

En somme, dans tous ces cas l'hypertrophie ganglionnaire était si minime ou si peu caractéristique que pratiquement le tableau clinique se présentait

sous forme d'une splénomégalie pure, et que le diagnostic était celui d'une *grosse rate avec anémie*.

4) L'anémie.

A côté de l'hypertrophie des organes hématopoïétiques, on observe en effet presque toujours un certain degré d'anémie. C'est un symptôme de grande importance parce qu'il attire l'attention, comme la splénomégalie, sur le système hématopoïétique. Un peu de pâleur de la peau, une légère décoloration des muqueuses et des conjonctives sont fréquentes (obs. KREIS, MÜLLER, WERTHEIMER, WEIL, n^{os} 1, 2, 3) ; le malade de WEIL (obs. n^o 1) se présentait avec une pâleur intense de ses téguments et une forte décoloration des muqueuses et des conjonctives. L'anémie, en général discrète au début, va en progressant. Nous verrons dans le chapitre d'hématologie que la diminution des globules rouges dans le sang peut être considérable.

5). Les hémorragies.

Les petites manifestations hémorragiques font quelquefois partie du tableau clinique. Les épistaxis ont été fréquentes chez le malade de WEIL (obs. n^o 1), rares, par contre, dans notre observation personnelle. L'apparition de quelques *éléments purpuriques* au niveau des jambes a été signalée dans l'observation de MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL, de même que quelques taches rubis. Chez ce même malade le signe du lacet était nettement positif, le temps de saignement augmenté (16' 40") et le caillot complètement irrétractile. WEIL dans l'observation n^o 5 décrit une éruption chez son malade dont la nature purpurique

ne pouvait être affirmée. Les hémorragies graves n'ont pas été observées.

6) Les signes généraux.

L'affection est en général apyrétique. Cependant les malades de CRAWFORD et KREIS ont présenté de la fièvre. Mais s'agissait-il vraiment de lymphoses aleucémiques ? Les auteurs l'affirment. Des périodes de température du type typhique ont été décrites par PEL (*Berliner klin. Wochenschr.*, 1885, p. 3, et 1887) et EBSTEIN (*Berliner klin. Wochenschr.*, 1887, 1^{er} août); ces auteurs ont certainement observé une affection autre qu'une lymphose aleucémique, peut-être une granulomatose maligne.

A côté de la splénomégalie, la *faiblesse générale* et un *amaigrissement* plus ou moins marqué sont les signes cliniques les plus constants de la lymphose aleucémique splénique, mais leur banalité leur enlève toute importance diagnostique.

7) Troubles viscéraux divers.

Le tube digestif n'est que peu touché. Des troubles digestifs légers, quelques nausées et vomissements sans gravité, des épisodes diarrhéiques discrets (obs. de M. CORDIER) et dans l'observation de KREIS, une gastrite catarrhale, voilà tout ce qui a été rapporté dans les dix observations.

L'appareil respiratoire est cliniquement indemne en général ; cependant KREIS décrit un hydrothorax bilatéral et de l'œdème des deux poumons, et MÜLLER un hydrothorax droit, qui, après avoir été ponctionné, permettait de reconnaître à la radiographie des images de condensation du parenchyme pulmonaire à la base

droite. Enfin, un malade de WEIL (obs. n° 5) présentait quelques râles sous-crépitaux aux bases.

Les *signes cardiaques* sont nuls en général. Un léger souffle systolique a été noté dans deux observations (CRAWFORD, WEIL, n° 5). Il s'agissait probablement de souffles anémiques ; cependant dans l'observation de CRAWFORD, l'association de phénomènes articulaires orienterait peut-être vers une endocardite rhumatismale plus ou moins ancienne.

Signalons enfin, pour terminer le chapitre de symptomatologie, qu'en dehors des signes cités au-dessus, les auteurs mentionnent encore une *gingivite* et des *douleurs articulaires* (CRAWFORD), des *œdèmes des membres inférieurs* (obs. de M. CORDIER ; obs. WEIL, n° 5) et un petit *kyste de l'épididyme* gauche (obs. MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL).

C) ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE : LE SANG ET LES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

De par sa définition même, la lymphose aleucémique, qu'il s'agisse de la forme splénique pure ou de toute autre forme, ne s'accompagne pas de modifications sanguines suffisantes pour faire penser à une leucémie ; le sang pourrait même, en théorie, être absolument normal ; en pratique cette dernière éventualité est exceptionnel et presque toujours existent certaines altérations qui, sans permettre d'être affirmatif, doivent éveiller l'attention du clinicien et l'inciter à pratiquer certaines recherches particulières qui permettent le plus souvent d'éclairer le diagnostic.

Après avoir parlé rapidement des cas rares à formule sanguine strictement normale, nous envisagerons les modifications hématologiques habituellement rencontrées, puis nous verrons les renseignements fournis par les recherches particulières signalées plus haut, c'est-à-dire surtout l'exploration directe des organes hématopoïétiques.

I. MODIFICATIONS SANGUINES.

L'absence de toute modification sanguine est exceptionnelle, bien que théoriquement elle doive apparaître comme logique par la définition même de la lymphose aleucémique. La seule observation qui pourrait à la rigueur entrer dans cette catégorie est l'observation n° 3 de WEIL, à part une anémie légère et sans signification, rien, dans ce cas, ne permettait de penser à une lymphose. Le nombre des globules blancs était normal, la formule également et il n'existait aucune forme pathologique de leucocyte.

Il est évident que le diagnostic est tout particulièrement difficile en présence de ces formes ; seule l'exploration des organes hématopoïétiques, systématiquement pratiquée en présence de toute splénomégalie à étiologie obscure, permettra le diagnostic, comme dans le cas de P.-E. WEIL.

Mais, répétons-le, une telle éventualité est exceptionnelle et *le plus souvent existent certaines modifications hématologiques* que nous allons maintenant envisager.

Les modifications peuvent porter sur les globules

blancs et sur les globules rouges ; elles sont numériques c'est-à-dire quantitatives, ou qualitatives ; elles peuvent porter aussi accessoirement sur l'hémoglobine et sur les propriétés biologiques du sang.

Modifications portant sur les leucocytes.

a) MODIFICATIONS NUMÉRIQUES, QUANTITATIVES.

Elles sont en général peu importantes et par définition il n'y a pas d'augmentation considérable de type leucémique.

Quelquefois, il existe une *augmentation modérée* à plus de 8.000 globules blancs, mais ne dépassant jamais 20.000 ; c'est ainsi qu'on trouve des taux de 8.800 dans l'observation n° 1 de WEIL, 8.900 dans l'observation de CRAWFORD et 20.000 au début de la maladie dans l'observation n° 4 de WEIL.

Certains auteurs alors parlent plutôt d'un état subleucémique qu'aleucémique.

D'autrefois, *le chiffre des leucocytes est strictement normal*, c'est-à-dire oscille entre 6 et 8.000 : dans l'observation de MM. WERTHEIMER et PLAUCHU, nous trouvons 7.500 globules blancs, dans l'observation n° 4 de WEIL, 6.600.

Enfin très souvent se rencontre *une diminution du nombre des globules blancs*, une *leucopénie*. Cette leucopénie est en général modérée, 5.900 (obs. MÜLLER), 4.000 (WEIL, obs. n° 2), 5.400 (WEIL, obs. n° 5) ; quelquefois elle est plus importante, comme dans le cas de MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL où elle est à 3.500 au début et chez le malade de KREIS qui ne

présentait que 4.800 leucocytes. Bien entendu, nous ne tenons compte que des cas où la leucopénie apparaît dès le début de la maladie ou au cours de celle-ci en dehors de tout traitement, et nous éliminons la leucopénie post-thérapeutique comme on la voit surtout au cours ou à la suite de la radiothérapie.

En somme, l'étude du nombre des globules blancs ne révèle rien de caractéristique ; il existe d'ailleurs des variations importantes chez le même sujet au cours de sa maladie, et ceci en dehors de toute radiothérapie (obs. CRAWFORD, KREIS, WEIL, n° 2).

b) MODIFICATIONS QUALITATIVES DES LEUCOCYTES.

Elles sont de deux ordres et se traduisent soit par une modification de la formule leucocytaire, qui ne contient cependant que des cellules normales, soit par la présence de formes anormales, en particulier des formes jeunes.

1) *Modification de la formule, mais avec cellules normales.*

L'existence d'une *polynucléose* est un phénomène paradoxal et d'ailleurs très rare qui ne peut que tromper le médecin sur la nature réelle de la splénomégalie. Nous ne voulons pas parler de la polynucléose observée par MM. WERTHEIMER et PLAUCHU quelques jours après la splénectomie, polynucléose qui est habituelle à la suite de cette intervention et qui fut passagère, mais nous pensons à la polynucléose observée par WEIL chez une de ses malades (obs. n° 5) ;

à vrai dire il ne s'agit pas véritablement dans ce cas d'une polynucléose initiale, puisque la malade présentait, lors du premier examen, une leucopénie avec lymphocytose relative à 57 % ; ce n'est qu'à la suite de la radiothérapie, après la disparition des ganglions et la diminution de volume de la rate, que WEIL constate un changement complet de la formule, la lymphocytose ayant fait place à une polynucléose à plus de 80 % ; mais le fait intéressant est que quatre ans plus tard, malgré l'absence de tout nouveau traitement et bien que la splénomégalie soit redevenue considérable, la polynucléose persiste à un taux important de 88 %. Il s'agit donc bien dans ce cas d'une véritable *forme avec polynucléose*, dont le caractère paradoxal n'a pas besoin d'être relevé ; ce fait est d'ailleurs unique dans les observations que nous avons consultées.

Habituelle, au contraire, est la *mononucléose relative*, c'est-à-dire l'augmentation du pourcentage des mononucléaires avec ou sans augmentation du nombre total des leucocytes.

Cette mononucléose porte le plus souvent sur les *lymphocytes*, mais dans quelques observations on parle également d'une augmentation des mononucléaires et même des monocytes.

En réalité, il s'agit de s'entendre sur la valeur de ces différents termes qui sont souvent interprétés de façon variable suivant les auteurs.

Pour le *lymphocyte* vrai, petit élément de 6 à 8 μ , au noyau très dense, au protoplasme réduit à une mince bordure agranuleuse ou présentant seulement

2 à 3 granulations azurophiles, l'accord est général entre les hématologistes.

Le *monocyte* est déjà un élément plus discuté ; on sait que l'on réunit sous ce nom le grand mononucléaire et la forme de transition d'EHRlich ; il s'agit d'une cellule de grande taille (12 à 18 μ), au noyau arrondi ou plus ou moins échancré, dont l'aspect *peigné* (M. NOËL) est assez caractéristique, au protoplasme de coloration gris-bleu, limité par une espèce de membrane ondulante, et plus ou moins rempli de fines et nombreuses granulations azurophiles.

Par contre l'élément décrit autrefois sous le nom de *moyen mononucléaire* est beaucoup plus difficile à faire entrer dans l'une ou l'autre des espèces précédentes ; il s'agit d'une cellule de moyen volume (10 à 15 μ), à contours réguliers ; son noyau arrondi, plus ou moins central, présente une structure chromatienne rappelant celle du monocyte ; mais le protoplasme légèrement basophile renferme souvent, comme celui du lymphocyte, 2 ou 3 granulations azurophiles d'assez gros volumes ; on conçoit que d'après ces caractères la majorité des hématologistes rapproche le moyen mononucléaire du lymphocyte sous le nom de grand lymphocyte ou de lymphocyte leucocytoïde ; d'autres cependant, dont M. NOËL, s'appuyant en particulier sur la structure nucléaire pour faire du moyen mononucléaire, un monocyte. Ces discussions expliquent que récemment certains auteurs, en particulier MERKLEN et WOLF, aient ressuscité le terme de moyen mononucléaire, au moins

provisoirement, jusqu'à ce que sa valeur soit mieux déterminée.

En tous cas, ces notions permettent de comprendre que suivant les observations et la tendance des auteurs qui les ont publiées, on voit parler tantôt de lymphocytose, tantôt de lympho-mononucléose, tantôt simplement de mononucléose.

Pour avoir une idée d'ensemble assez claire de cette question, nous allons rapporter les chiffres de nos observations en donnant d'abord la proportion globale des mononucléaires, puis les proportions respectives des lymphocytes, moyen mononucléaire et monocytes :

WEIL, n° 1 : 53 %	{	Lymphocytes et moyens	
		mononucl.	47 %
		Grands mononucl.....	7 %
WEIL, n° 4 : 82 %	{	Lymphocytes et moyens	
		mononucl.	79 %
		Grands mononucl.....	3 %
WEIL, n° 5 : 57 %	{	Lymphocytes	6 %
		Grands lymphocytes...	51 %
MÜLLER : 70 %	{	Monocytes	1 %
		Lymphocytes	69 %
KREIS : 62 %	:	Lymphocytes	62 %
CRAWFORD : 77 %			
WERTHEIMER : 58 %	{	Lymphocytes	24 %
		Moyens mononucl.	12 %
		Grands mononucl.....	12 %
		Cellules indifférenciées (lymphoblastes (?))...	10 %

CORDIER :	64 %	{	Lymphocytes moyens .	55 %
		{	Lymphoblastes	9 %

Cette lymphocytose relative (ou lympho-mononucléose relative), décrite par PINKUS et ORTNER, est un signe important, surtout lorsqu'il se trouve associé au tableau clinique de la lymphose ; toutefois, il faut qu'elle atteigne 70 % et plus, pour avoir une valeur diagnostique réelle. Or, dans toutes nos observations elle restait au-dessous de ce pourcentage ; d'autre part, elle peut se rencontrer dans un grand nombre d'anémies spléniques avec leucopénie (dans la maladie de BANTI par exemple) et dans des affections de nature non leucémique (certaines maladies infectieuses), ce qui lui enlève malgré tout un peu de sa valeur.

Nous venons de voir que les modifications du leucogramme dans la lymphose aleucémique splénomégalyque peuvent se présenter soit sous forme d'une polynucléose, soit, plus souvent, sous forme d'une mononucléose relative. Mais une troisième éventualité est possible, *une formule leucocytaire parfaitement normale*. Il est probable cependant que toutes les lymphoses aleucémiques présentent, au moins à un moment donné de leur évolution et surtout peu de temps avant la mort, un certain degré de lymphocytose (ou de lympho-mononucléose) relative.

Pour certains auteurs la lymphose est dite *aleucémique* lorsqu'il n'existe aucune modification sanguine, ni quantitative ni qualitative. La cryptoleucémie ou lymphose est *subleucémique*, au contraire, lorsqu'elle

ne présente qu'une modification qualitative (lymphocytose relative), le nombre des leucocytes restant normal ou à peu près normal (légèrement augmenté ou légèrement diminué). Pour nous, il y a une question de degré tout simplement, qui n'a pas une grosse importance, et il nous semble préférable de parler de forme aleucémique ou de forme subleucémique suivant que le nombre des leucocytes est normal ou diminué ou au contraire légèrement augmenté. Mais, ces distinctions sont assez artificielles, purement cliniques et masquent en réalité notre ignorance sur les différences réelles qui peuvent séparer ces diverses formes ou, au contraire, sur leur analogie profonde, le nombre des globules blancs et les modifications de la formule ne constituant que des signes accessoires par rapport à l'élément essentiel qui est la lésion anatomo-pathologique.

2) *Présence de cellules anormales.*

Il s'agit surtout de formes jeunes (lymphoblastes) et plus accessoirement de certaines cellules discutables comme les cellules de RIEDER, les plasmocytes et les cellules de TÜRK.

Formes jeunes. — Dans quelques observations, on parle seulement de formes jeunes (Kreis) ou de cellules indifférenciées (M. WERTHEIMER) sans préciser de quel type cellulaire il s'agit exactement. Dans notre observation personnelle, au contraire, on spécifie leur nature lymphoblastique ; CRAWFORD a vu apparaître

quelques lymphoblastes (?) la veille de la mort de son malade.

Le *lymphoblaste* est une cellule jeune de la série lymphoïde présentant les caractères suivants : un noyau assez volumineux, pâle, avec un réseau chromatinien très net, assez fin qui l'oppose au bloc chromatinien compact du lymphocyte adulte ; pourvu de un ou deux nucléoles, il est entouré d'un protoplasme basophile étroit, mais plus étendu que celui du lymphocyte et dépourvu de granulations. La taille du lymphoblaste est variable (10 à 15 u.).

La présence de lymphoblastes dans le sang adulte est toujours pathologique et possède une valeur considérable pour le diagnostic de lymphose ; malheureusement ce signe est très inconstant puisque nous ne le trouvons signalé que dans deux observations.

Le *prolymphocyte* est un stade intermédiaire entre le lymphoblaste et le lymphocyte, caractérisé par la densification du noyau, la disparition des nucléoles et la réduction de taille ; en réalité, ce stade n'est pas toujours bien tranché et la présence des prolymphocytes n'est signalée chez aucun de nos dix malades.

Enfin, parmi les cellules jeunes, il faut connaître la présence possible et assez paradoxale de *myélocytes* et *métamyélocytes* qui ont été observés chez le malade de MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL, dans le cas 5 de P.-E. WEIL, dans celui de MÜLLER (*stabkernige Leukozyten*), enfin dans celui de MM. WERTHEIMER et PLAUCHU après la splénectomie ; à vrai dire leur proportion n'est jamais importante et il s'agit toujours de formes assez évoluées, myélocytes et surtout

métamyélocytes, caractère assez différent de ce qu'on observe dans les myéloses, ainsi que nous le verrons au diagnostic.

Les formes anormales de leucocytes qu'on pourrait rencontrer au cours des lymphoses aleucémiques sont en particulier la cellule de RIEDER, la cellule de TÜRK et le plasmocyte. Ces formes leucocytaires atypiques, d'ailleurs mal classées parmi les mononucléaires, auraient pour NAEGELI et HIRSCHFELD une grande valeur pour le diagnostic des affections leucémiques.

La cellule de RIEDER est d'assez grande taille (15 à 20 μ) ; son noyau irrégulier, lobulé ou échancré possède un réseau chromatinien assez net ; le protoplasme franchement basophile renferme des granulations azur plus ou moins abondantes.

La nature de cette cellule est très discutée. Est-ce un lymphoblaste ou lymphocyte anormal ou plutôt, comme l'admet FERRATA, une forme de maturation anormale de la cellule souche, l'hémocytoblaste ou myéloblaste de NAEGELI ?

En tous cas NAEGELI attache à sa présence une grande valeur ; mais en réalité elle semble exceptionnelle dans la lymphose aleucémique, comme dans la leucémie lymphatique. Nous ne pouvons citer aucun cas dans notre thèse.

La cellule de TÜRK est également assez volumineuse ; le noyau excentrique, à structure chromatinienne assez fine de type hémocytoblastique, est quelquefois entouré d'un halo clair ; le protoplasme est fortement basophile et plus ou moins vacuolisé.

La cellule de TÜRK se différencie par la structure

nucléaire du *plasmocyte*, qui présente un chromatine en gros bloc (noyau en damier ou en rayon de roue).

En réalité, on confond souvent ces deux espèces cellulaires, probablement à tort, bien que leur nature soit encore discutée. C'est surtout l'aspect du noyau qui permet de les distinguer : la cellule de TÜRK apparaît comme une cellule jeune et serait un hémocyto-blaste anormal (FERRATA) ; le plasmocyte, au contraire, est une cellule adulte, vieille, et beaucoup d'auteurs, dont M. FAVRE à Lyon, le considèrent comme une forme altérée de lymphocyte ; d'ailleurs, il faut reconnaître que le plasmocyte est rarement rencontré dans le sang, mais très souvent dans les tissus au cours des états inflammatoires et c'est là qu'on l'a décrit en réalité.

Quoi qu'il en soit de leur nature, la présence de cellules de TÜRK ou de plasmocytes, se voit dans d'assez nombreux cas [anémies, leucémies, maladies infectieuses (rubéoles, etc...)] et n'a donc pas de grande signification ; elle indiquerait seulement un certain degré de réaction médullaire.

Parmi nos observations, nous relevons seulement la présence de plasmocytes chez le malade de MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL et dans l'obs. n° 4 de WEIL ; MÜLLER note seulement quelques lymphocytes atypiques après la radiothérapie.

D'une façon générale donc, la valeur des plasmocytes et des cellules de TÜRK et de RIEDER est discutable. Beaucoup plus important est la présence des lymphoblastes qui témoignent d'une déviation dans le mécanisme de la leucopoièse et sont caractéristiques

d'une prolifération hâtive et désordonnée dans les centres lymphopoïétiques, donc de la lymphosé. Aussi faut-il *attribuer une importance sans égale à la présence de ces lymphoblastes* qui est malheureusement assez rare.

Quelques auteurs italiens (GASPARE en particulier, FERRATA parfois) attribuent une importance particulière à ces éléments anormaux et font une discrimination entre les véritables lymphoses leucémiques et les lymphoses aleucémiques ou cryptoleucémiques, en se basant non pas sur le nombre des globules blancs, mais sur la présence ou l'absence de formes leucocytaires anormales dans le sang circulant. Lorsqu'ils trouvent ces formes anormales ils mettent l'étiquette de leucémie, quel que soit le nombre total des leucocytes ; lorsque ce dernier est faible ou même diminué ils ajoutent seulement l'étiquette leucopénique ; ils parlent alors de leucémie leucopénique ou de lymphose leucémique leucopénique. Si, au contraire, il y a absence de ces formes anormales, ils parlent de cryptoleucémie ou de pseudo-leucémie, maladie qui pour eux est d'une nature différente de la leucémie.

En réalité, cette distinction basée sur la présence ou l'absence de leucocytes anormaux apparaît assez artificielle, le nombre des formes anormales pouvant être extrêmement réduit et celles-ci révélées seulement par la méthode d'enrichissement (voir plus loin la description de cette méthode). Aussi nous ne croyons pas avec la plupart des auteurs qu'il faille conserver cette distinction et opposer ainsi les véritables leucé-

mies, leucopéniques ou non, aux pseudoleucémies ; la présence ou l'absence de formes anormales n'est pour nous qu'une question de degré dans le caractère « cryptique » du processus et nous croyons plus rationnelle, comme nous l'avons déjà dit, la simple distinction en lymphose aleucémique et leucémique suivant l'abondance des leucocytes sanguins. Il faut d'ailleurs répéter que cette distinction, basée sur le nombre des globules blancs, masque notre ignorance réelle concernant la similitude ou au contraire la dissemblance des lymphoses avec ou sans modifications leucémiques du sang.

Modifications portant sur les globules rouges et l'hémoglobine :

Un certain degré d'anémie est presque la règle dans les cryptoleucémies lymphatiques. L'anémie est même, dans certains cas, très prononcée.

Les taux d'hématies dans nos dix observations sont échelonnés de 1.960.000 (obs. de M. CORDIER) à 5.310.000 (obs. n° 5 de WEIL), en passant par une moyenne de 3.000.000.

On peut rencontrer de la poikilocytose, de l'anisocytose et de la polychromatie (obs. KREIS) et quelques érythroblastes basophiles et polychromatophiles (obs. de MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL).

Toutes ces modifications sont surtout intéressantes au point de vue pronostic ; elles n'ont aucune valeur diagnostique, prouvant simplement qu'il s'agit d'une anémie splénique, mais ne permettant nullement d'en préciser la nature.

Le *taux de l'hémoglobine* est presque toujours abaissé. Le chiffre le plus bas que nous avons trouvé est 53 % (obs. de M. CORDIER), puis viennent 60 % (CRAWFORD ; WEIL, n° 4), 66 % (WEIL, n° 2), 70 % (WEIL, n° 1) et 80 % (WEIL, n° 5) ; le taux le plus élevé est celui de MÜLLER atteignant 85 %.

La valeur globulaire calculée pour les différents malades oscille entre 0,75 (WEIL, n° 5) et 1,46 (WEIL, n° 1).

Modifications de la coagulation sanguine et des plaquettes.

Le *temps de saignement* était prolongé chez le malade de MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL (16' 40") et celui de WEIL dans l'observation n° 5 (7') ; dans les autres observations, lorsqu'il était signalé, il était sensiblement normal ou même diminué : 3 minutes $\frac{1}{2}$ chez le malade de MM. WERTHEIMER, PLAUCHU, une minute chez celui de CRAWFORD.

Le *temps de coagulation* était de une minute et 15 secondes (CRAWFORD), de 23 à 26 minutes chez le malade de WEIL (obs. 5) avec une rétraction nulle ou insignifiante du caillot, de 5 minutes $\frac{1}{2}$ (MM. WERTHEIMER, PLAUCHU) et de 10 minutes avec caillot irrétractile dans notre observation personnelle.

La numération des *plaquettes sanguines* n'a été pratiquée que chez le malade de CRAWFORD ; elle montrait 260.000 plaquettes.

Le *signe du lacet* a été trouvé faiblement positif chez un malade (obs. n° 5 de WEIL) et nettement posi-

tif chez le malade de M. CORDIER. On voit donc qu'il existe souvent, lorsqu'on les recherche, des petits troubles de la coagulabilité du sang, mais ils n'ont rien de très particulier et ne fournissent aucun appoint au diagnostic.

Conclusions sur les modifications sanguines et leur valeur :

Théoriquement la lymphose aleucémique ne devait pas présenter de modifications sanguines. Mais, en réalité des modifications légères, pouvant attirer l'attention du côté d'une lymphose aleucémique, sont possibles. La *lymphocytose relative* et la présence de *cellules jeunes*, de lymphoblastes, sont d'une réelle valeur. Accessoirement, un certain degré d'anémie et la présence de cellules atypiques (cellules de TÜRK et plasmocytes) peuvent retenir l'attention du clinicien.

Les cas sans aucune modification de l'image sanguine sont exceptionnels ; d'ailleurs ces cas, lorsqu'ils se présentent, finissent toujours, à un moment de leur évolution, par présenter des modifications, c'est-à-dire l'inversion de la formule avec lymphocytose ou l'apparition de cellules jeunes. L'éventualité de formes sans aucune réaction pendant toute l'évolution serait fort problématique (TÜRK, HIRSCHFELD). Même dans certains cas les lymphoses aleucémiques peuvent évoluer secondairement vers un stade subleucémique ou leucémique ; nous reviendrons sur ces fait intéressants qui tendraient à prouver la parenté de la lymphose aleucémique avec la leucémie lymphoïde vraie. Malgré

tout, si les lymphoses aleucémiques sans aucune modification jusqu'à la terminaison fatale sont exceptionnelles, il faut savoir que la maladie peut évoluer pendant des années sans que les examens de sang ordinaires révèlent des modifications suffisantes pour trahir la véritable nature de la splénomégalie. Le clinicien devra mettre alors en jeu un certain nombre de procédés plus perfectionnés de recherche, en particulier l'exploration directe des organes hématopoïétiques.

Auparavant il aura pu essayer si le simple *enrichissement du sang* ne suffirait pas à le mettre sur la voie, en lui montrant la présence de cellules anormales, lymphoblastes en particulier.

Cette **méthode d'enrichissement**, peu employée en France malgré son intérêt réel, a pour but de concentrer les éléments blancs anormaux, comme l'homogénéisation d'un produit tuberculeux concentre les bacilles de Koch. Nous en décrivons rapidement la technique : On prélève 5 cc de sang dans un tube à essai contenant un peu de substance anticoagulante (oxalate de potassium par exemple). Le sang est centrifugé pendant cinq minutes à une vitesse modérée (3.000 à 4.000 tours à la première minute). Par suite du poids spécifique différent des éléments sanguins, on obtient trois couches :

Une supérieure représentée par le plasma sanguin ;

Une inférieure composée d'hématies ;

Une moyenne dont les constituants sont les éléments blancs et les formes immatures de la

série rouge formant une pellicule de couleur blanchâtre.

Après avoir enlevé avec une pipette capillaire le plasma, on prélève une goutte de la couche moyenne et on fait un étalement sur lame, étalement qui contiendra presque uniquement des leucocytes ; on aura ainsi beaucoup plus de chances que sur un étalement ordinaire de trouver des formes immatures de la série lymphoïde s'il en existe seulement quelques-unes.

La méthode d'enrichissement n'est pas toujours couronnée de succès. Il y a bien des cas de crypto-leucémies lymphatiques avec prolifération lymphoïde typique de la rate dans lesquels cette méthode reste silencieuse. C'est alors qu'on s'adressera à l'exploration directe des organes hématopoïétiques.

II. EXPLORATION DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

A) LA RATE

1) L'épreuve à l'adrénaline.

Rappelons qu'elle consiste en une injection sous-cutanée d'un milligramme d'adrénaline chez l'adulte, d'un demi-milligramme chez l'enfant. La rate se contracte et lance ainsi de nombreux éléments sanguins

(globules rouges, globules blancs, plaquettes) dans la circulation périphérique. Au bout de vingt minutes, la contraction splénique atteint son maximum.

L'injection d'adrénaline peut fournir deux ordres de renseignements :

1^o Elle montre une augmentation, parfois considérable, des leucocytes. Chez l'homme normal l'augmentation est de 1.000 à 3.000 ; lorsqu'elle dépasse 5.000, elle doit être considérée comme pathologique ;

2^o Des éléments immatures de la série blanche, et rouge peuvent apparaître, indice d'un trouble de l'hématopoïèse.

C'est cette seconde éventualité surtout qui nous intéresse.

Pour déceler plus sûrement les formes leucocytaires anormales ainsi libérées, on peut faire des prélèvements de cinq en cinq minutes pendant une demi-heure et les étaler sur lame. L'épreuve à l'adrénaline peut-être combinée avec la méthode d'enrichissement ; on accumulera ainsi les chances d'obtenir des renseignements hématologiques utiles.

Il faut reconnaître que cette épreuve n'est signalée dans aucune de nos observations ; nous croyons qu'elle peut cependant être utile pour déceler les lymphoblastes ou d'autres cellules anormales.

2) La ponction de la rate.

Cette méthode de recherche est beaucoup plus précise ; c'est une véritable biopsie permettant d'examiner la cytologie de cet organe. Elle a malheureu-

sement ses dangers et les cas de mort ne seraient pas exceptionnels (1 % pour certains auteurs comme GIRAUD de Marseille). En réalité d'après P.-E. WEIL et de nombreux autres auteurs, la ponction de la rate serait un moyen d'exploration tout à fait bénin, au moins chez l'adulte, à condition de s'en abstenir chez les malades présentant une tendance hémorragipare nette, et surtout d'employer une technique très rigoureuse, que nous allons rappeler très rapidement d'après P.-E. WEIL et S. PERLÈS :

Il ne faut ponctionner qu'en *zone mate* ; après anesthésie superficielle, non indispensable, par un bouton dermique à la novocaïne, on enfonce l'aiguille dans les plans superficiels, musculaires (1 cm.) ; puis le malade s'immobilisant en inspiration, on pousse rapidement l'aiguille dans la rate (4 à 6 cm.), et on aspire d'un coup de piston rapide (durant une à deux secondes) et suffisamment énergique ; on laisse alors le piston revenir à sa position de repos et on retire l'aiguille *sans aspirer* ; le sang ne doit pas apparaître dans le corps de la seringue.

L'aiguille contient ainsi un peu de suc splénique que l'on éjecte ensuite sur des lames pour obtenir des étalements qu'on colore au May-Grünwald-Giemsa ; le résultat constitue ce qu'on appelle un « spléno-gramme ».

Une fois le prélèvement exécuté, il sera indispensable, pour éviter toute complication, de laisser le malade au lit pendant vingt-quatre heures avec une vessie de glace sur l'hypocondre gauche.

Le spléno-gramme des lymphoses aleucémiques est

remarquablement constant et aisément reconnaissable par l'abondance des lymphocytes adultes et jeunes qui lui donne une uniformité presque absolue et le rapproche de celui des leucémies lymphoïdes.

La formule du splénogramme normal serait en effet d'après P.-E. WEIL :

Polynucléaires	neutro	20 à 30
	éosino	1
	baso	rares
Lymphocytes		50 à 60
Moyens mononucléaires		10 à 20
Monocytes		5 à 10
Plasmocytes		1 à 2
Normoblastes rares		1 %

Le splénogramme d'une lymphose aleucémique est assez différent car la lymphocytose est beaucoup plus considérable ; si l'on additionne en effet les taux des lymphocytes adultes et jeunes (lymphoblastes) dans les cinq observations de P.-E. WEIL où cette exploration fut pratiquée, on trouve les chiffres suivants : 85 % (obs. 1), 95 % (obs. 2), 94,5 % (obs. 3), 89 % (obs. 4), 82 % (obs. 5).

Dans l'observation de MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL la ponction splénique ne fut pas pratiquée ; mais on peut juger de ce qu'elle aurait donné d'après la formule du frottis obtenu avec la pièce opératoire : le taux des cellulès lymphocytaires atteignait 95,5 %.

Outre cette lymphocytose anormale et assez caractéristique, la splénogramme montre encore un signe qui, à notre avis, est encore plus important : c'est la *prédominance parmi ces lymphocytes des formes jeunes*

lymphoblastes. C'est ainsi qu'ils constituent la totalité des cellules lymphoïdes dans l'observation 1 de WEIL (85 sur 85 %) et l'immense majorité dans les observations 4 (84 sur 89 %) et 5 (73 sur 82 %) ; dans les cas de MM. CORDIER et CROIZAT sur les frottis de rate ils formaient aussi le plus grand nombre des cellules (50 sur 95,5 %).

La proportion des formes jeunes aurait non seulement une valeur diagnostique, mais aussi une importance pronostique, car la gravité de la maladie et le degré de la radio-résistance seraient d'autant plus grands que le pourcentage des lymphoblastes serait plus élevé ; en réalité ce dernier fait n'apparaît pas très nettement dans nos observations, en particulier dans celles de P.-E. WEIL, qui furent traitées par la radiothérapie.

Signalons que dans les cryptoleucémies de nature autre que lymphomateuse, c'est-à-dire myéloïde ou leucoblastomateuse, la ponction de la rate permet également de préciser rapidement et sûrement le diagnostic du processus hyperplasique en fournissant une image correspondante.

En conclusion on doit reconnaître la valeur considérable du splénogramme qui est du type de celui observé dans les leucémies lymphatiques les plus typiques. Cependant, nous formulons deux réserves sur la ponction splénique :

1° Le danger malgré tout possible de cette intervention ;

2° Le fait que le splénogramme le plus normal peut déjà contenir 60 à 80 % de cellules mononucléées et

qu'une augmentation à 85 ou 90 % peut laisser planer un doute sur le diagnostic ; d'autre part la confusion est possible avec la splénomégalie avec lymphocytose de BANTI, dont nous parlerons plus loin au diagnostic.

Ces deux inconvénients disparaissent en principe avec la ponction sternale : cette exploration est en effet dénuée de tout danger et s'il y a atteinte médullaire par le processus lymphoïde le tableau est tout à fait caractéristique puisque la *moelle est normalement un organe myéloïde et non lymphoïde comme la rate.*

B) LA PONCTION STERNALE

Elle est donc un excellent moyen d'exploration, dont nous allons résumer la technique d'après la description donnée par M. L. REVOL dans sa thèse (Lyon, 1937) :

Après anesthésie superficielle et périostale, la ponction s'effectue sur la ligne paramédiane, à hauteur du deuxième ou troisième espace intercostal, à l'aide d'un trocart résistant dont il existe de nombreux modèles, certains munis d'un curseur mobile ou d'un cran d'arrêt qui empêche la pénétration dans le médiastin ; on aspire 1/10^e à 1/2 cc de liquide à l'aide d'une seringue ; on retire ainsi du sang dans lequel nagent quelques fragments de moelle, avec lesquels on pourra pratiquer des étalements, des frottis, voire même des coupes histologiques.

La formule normale du *myélogramme* est la suivante d'après la thèse de M. L. REVOL :

Hémocytoblastes		0,5 à 1,5	
Myéloblastes		0,75 à 3,5	
Promyéloc. neutro	$\left\{ \begin{array}{l} \text{série} \\ \text{neutro} \end{array} \right.$	2 à 6	$\left\{ \begin{array}{l} 40 \text{ à } 54 \end{array} \right.$
Myéloc. —		10 à 20	
Métamyéloc. —		10 à 20	
Polynucl. —		10 à 15	
Promyéloc. éosino	$\left\{ \begin{array}{l} \text{série} \\ \text{éosino} \end{array} \right.$	0,25 à 1	$\left\{ \begin{array}{l} 2 \\ 2 \text{ à } 5 \end{array} \right.$
Myéloc. —		0,5 à 2	
Métamyéloc —		0,5 à 2	
Polynucl. —		0,5 à 1	
Basophiles		0 à 0,25	
Proérythroblastes		0,5 à 1,5	
Erythroblastes baso	$\left\{ \begin{array}{l} \text{série} \\ \text{normobl.} \end{array} \right.$	1 à 8	$\left\{ \begin{array}{l} 22 \text{ à } 38 \end{array} \right.$
— polychr.		10 à 20	
— orthochr.		1 à 6	
Glob. rouges nucléés		8 à 15	
Mégacaryocytes		0,1 à 0,5	
Lymphocytes		6 à 12	
Monoblastes	$\left\{ \begin{array}{l} \text{monoc.} \end{array} \right.$	0,5 à 2	$\left\{ \begin{array}{l} 2 \text{ à } 6 \end{array} \right.$
Monocytes		1 à 5	
Hémohistioblastes	$\left\{ \begin{array}{l} \text{cellules} \\ \text{hémohist.} \end{array} \right.$	0,5 à 3	$\left\{ \begin{array}{l} 3 \text{ à } 8 \end{array} \right.$
Cell. endothél.		0,25 à 1	
Cell. macrophag.		0 à 1	
Plasmocytes		1 à 4	
(Cell. lymphoïdes)		5 à 25	
Rapport G.E.		11 à 2,6	
$\left(\text{rapport } \frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}} \right)$			

Dans les lymphoses, leucémiques ou aleucémiques, les modifications sont en principe considérables avec une prédominance presque exclusive de lymphocytes plus ou moins jeunes ; mais, pour que cette transformation existe, il faut un envahissement de la moelle par le processus leucémique ; or, si cet envahissement est la règle dans les leucémies lymphoïdes vraies, par contre dans la lymphose aleucémique il ne serait pas constant et le myélogramme ne serait pas sensiblement modifié. En fait, dans les deux seules de nos observations où la ponction sternale fut pratiquée, l'envahissement de la moelle était des plus discrets et le myélogramme très peu caractéristique. Dans l'observation n° 5 de WEIL, en effet, le myélogramme pratiqué sept ans après le début de la maladie ne révélait qu'une transformation lymphoïde à peine ébauchée, avec 17 % de lymphocytes, chiffre un peu fort pour la moelle mais ne permettant pas de conclusion. Pourtant le processus lymphoïde était déjà étendu, puisque le foie, exploré par la ponction, présentait, comme la rate, une transformation lymphoïde évidente. Dans l'observation de MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL la proportion des lymphoblastes et lymphocytes était également un peu augmentée (27,5 %), mais d'une façon insuffisante pour qu'on puisse conclure à une atteinte de la moelle par le processus ; on notait en outre, dans ce dernier cas, un état d'aplasie ou mieux d'hypoplasie médullaire assez importante, touchant surtout la ligne granuleuse et qui peut être interprété, joint à la légère lymphocytose, comme un signe de début de l'envahissement

médullaire, à moins qu'il ne soit simplement le résultat d'une sorte d'inhibition de l'hématopoïèse médullaire par l'action de la rate pathologique (FERRATA).

Nous ne pouvons pas conclure d'une façon définitive, d'après ces deux seuls cas, sur l'intérêt réel de l'exploration médullaire dans la lymphose aleucémique splénomégalique ; force nous est cependant de reconnaître, contrairement aux données théoriques, que dans ces deux cas le *myélogramme était insuffisant pour faire le diagnostic* et se trouvait donc nettement inférieur au splénogramme.

C) AUTRES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

Les ganglions, par définition, ne sont pas hypertrophiés dans la lymphose à forme splénique ; leur exploration est donc impossible ; d'ailleurs dans un cas où la biopsie fut pratiquée (obs. 5 de WEIL) le résultat n'eut rien de concluant ; dans un autre cas (MÜLLER) on constata une hyperplasie faisant penser à un processus leucémique.

Le foie est au contraire intéressant à étudier car il était envahi dans tous les cas où il fut examiné, soit par la ponction hépatique (WEIL, n° 5), soit après l'autopsie (CRAWFORD ; KREIS ; MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL). Cet envahissement n'était pas décelable cliniquement dans les cas de M. CORDIER et de P.-E. WEIL, puisque l'organe avait gardé son volume normal ; par contre dans ceux de CRAWFORD et KREIS, il dépassait largement les fausses côtes et

apparaissait manifestement hypertrophié, bien qu'à un degré moindre que la rate elle-même.

Particulièrement intéressant est la malade de WEIL chez laquelle, sept ans après la découverte de la splénomégalie, la ponction du *foie*, dont le volume est resté *normal* pendant toute l'évolution de la maladie, révèle une lymphose indiscutable ; ceci montre que l'étiquette de lymphose aleucémique splénomégalique n'est justifiée que *cliniquement*, même si la rate seule est palpable, et que l'examen clinique ne suffit pas pour juger de l'étendue réelle de l'affection ; on conçoit ainsi l'intérêt de la ponction du foie, d'autant qu'elle ne présente pratiquement aucun danger (P.-E. WEIL) et que les modifications du foie, lorsqu'elles existent, sont particulièrement caractéristiques, puisque normalement cet organe ne possède aucune fonction hématopoïétique chez l'adulte.

Nous terminons ce chapitre sur l'exploration directe des organes hématopoïétiques en soulignant l'intérêt considérable des ponctions simultanées de ces divers organes ou mieux des « ponctions couplées » suivant l'expression de P.-E. WEIL, ISCH-WALL et S. PERLÈS. Elles offrent, en effet, deux avantages :

D'une part, elles évitent de méconnaître une lymphose aleucémique *localisée*, et c'est ainsi que dans l'observation de MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL la ponction sternale n'avait pas éclairé le problème tandis que la ponction splénique ou hépatique si on l'avait pratiquée en même temps aurait peut-être permis ce diagnostic ;

Inversement il est possible, théoriquement au

moins, que la lymphose aleucémique atteigne exclusivement la moelle osseuse (MORITZ et BUTTERFIELD en rapportent deux observations d'ailleurs discutables) et qu'elle respecte la rate; la seule ponction splénique serait dans ce cas décevante et l'exploration sternale permettrait seule le diagnostic.

Mais ce n'est pas là le seul intérêt des « ponctions couplées » ; dans quelques cas de lymphose aleucémique en effet, on a tenté la splénectomie (obs. de MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL et MM. WERTHEIMER et PLAUCHU) ; or il est évidemment d'une grande importance de savoir avant l'intervention si le processus morbide est localisé à la rate, ou s'il est déjà étendu à d'autres organes ; l'exploration de ces divers organes permettra seule de répondre à cette question.

CHAPITRE IV

LE DIAGNOSTIC CLINIQUE

D'une façon générale le diagnostic de la lymphose aleucémique splénomégالية est très difficile, sinon même impossible, sur les simples données de la clinique et de l'examen de sang ; seules les méthodes nouvelles d'exploration des organes hématopoïétiques ont permis dans un grand nombre de cas, et permettront probablement à l'avenir dans presque tous les cas, le diagnostic du vivant du malade.

Pratiquement le problème diagnostique à résoudre est celui d'une splénomégالية considérable, à évolution chronique, accompagnée d'une anémie plus ou moins intense.

La constatation d'un nombre sensiblement normal de globules blancs permet d'éliminer immédiatement les véritables leucémies, soit la **leucémie myéloïde**, soit la **leucémie lymphoïde à forme splénique pure**. Cette dernière, malgré la parenté anatomique et nosologique avec la lymphose aleucémique à forme splénique isolée, s'en distingue facilement au seul point

de vue clinique et hématologique ; on pourrait même dire que la difficulté n'est pas de séparer les deux affections, mais bien plutôt de les rapprocher, car leur parenté n'apparaît pas au premier abord et les caractères cliniques eux-mêmes sont parfois un peu différents : en particulier l'évolution est peut-être plus lente et la splénomégalie bien plus considérable dans la lymphose aleucémique que dans la leucémie lymphatique véritable. Nous reviendrons ultérieurement sur les liens qui unissent ces deux affections ; disons tout de suite que certains cas avec leucocytose moyenne à 20.000 ou 50.000, véritables formes subleucémiques, semblent, au moins cliniquement, former la transition entre la lymphose aleucémique et la leucémie vraie.

Une fois éliminées ainsi les affections véritablement leucémiques le diagnostic se posera avec toutes les **anémies spléniques sans leucocytose importante**, cadre très vaste et très complexe dans lequel entrent des maladies assez différentes par leur véritable nature et leurs altérations anatomiques, mais présentant au point de vue clinique les mêmes difficultés considérables de diagnostic. C'est dans ces cas que l'examen minutieux des modifications hématologiques et surtout certaines recherches spéciales seront utilisées au maximum pour arriver à un diagnostic précis dont l'importance est considérable pour poser ou éliminer l'indication de la splénectomie.

Nous allons envisager rapidement les principales de ces splénomégalies, vues sous l'angle de leur diagnostic avec la lymphose aleucémique.

1) *En premier lieu* on éliminera toutes les rates que nous pouvions appeler de « *type myéloïde* », mise à part bien entendu la leucémie myéloïde elle-même.

a) Ce sont d'abord les **anémies infantiles du type von Jacksch, Hayem**, ou anémies pseudoleucémiques, dans lesquelles l'augmentation légère, à 20.000 ou 30.000, des globules blancs, avec présence de formes anormales de la série myéloïde (myélocytes, hématies nucléées) permettent un diagnostic facile, d'autant qu'elles ne se voient que chez l'enfant très jeune tandis que la lymphose aleucémique, au contraire, ne s'observe pas en pratique avant l'adolescence ; en effet, P.-E. WEIL et CLERC ont bien décrit chez des enfants deux cas d'anémie avec splénomégalie et lymphocythémie, mais l'absence, dans ces deux observations, de tout contrôle anatomique et d'exploration directe de la rate, ne permet pas d'affirmer qu'il s'agit bien de lymphose aleucémique : la similitude clinique est cependant à noter et montre que la notion d'âge n'a peut-être pas une valeur absolue pour le diagnostic.

b) Beaucoup plus important est le groupe des splénomégalies décrites récemment par M. CROIZET dans la thèse de M^{lle} AUBERT, sous le nom de « **myéloses aleucémiques** », et caractérisées essentiellement, au point de vue anatomique, par l'apparition, dans le couple hépatosplénique surtout et d'une façon beaucoup plus contingente dans les autres organes hématopoïétiques, de foyers myéloïdes à prédominance soit myélocytaire soit érythroblastique soit mégacaryocytaire suivant les cas ; cette orientation variable

du processus vers l'une ou l'autre lignée myéloïde explique les noms divers donnés à l'affection, c'est-à-dire, pour ne citer que les principaux : anémie avec myélémie et splénomégalie (P.-E. WEIL et CLERC), splénomégalie myéloïde aleucémique (VAQUEZ et AUBERTIN), myélose aleucémique mégacaryocytaire (MM. FAVRE, CROIZAT et GUICHARD), érythroblastose de l'adulte (P.-E. WEIL, ISCH-WALL et S. PERLÈS). Le diagnostic de ces affections avec la lymphose aleucémique peut être difficile, car il s'agit aussi d'adultes et la spénomégalie volumineuse présente la même évolution chronique, beaucoup plus rarement subaiguë, et s'accompagne également d'anémie.

Certains signes hématologiques ont peu de valeur pour le diagnostic, comme l'augmentation plus fréquente et souvent plus importante des globules blancs au-dessus de 10.000 ou la polynucléose parfois considérable mais qui manque dans un grand nombre de cas et fait place alors à une certaine lymphocytose comme dans la lymphose ;

Beaucoup plus importante déjà est la présence de *cellules jeunes de la série myéloïde* qui opposent véritablement la myélose à la lymphose, puisque dans cette dernière il s'agit de cellules de la série lymphoïde, de lymphocytes et lymphoblastes : c'est ainsi que la présence de myélocytes ou de globules rouges nucléés permettra presque toujours d'éliminer la lymphose ; sans doute on peu exceptionnellement rencontrer au cours de cette dernière quelques myélocytes dans le sang (obs. de MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL ; obs. KREIS et MITTELBACH) mais ils sont en propor-

tion minime contrairement à ce qui se passe habituellement dans la myélose (thèse de M^{lle} AUBERT).

Surtout le diagnostic entre myélose et lymphose sera établi d'une façon certaine par l'exploration directe des organes hématopoïétiques ; en particulier la *ponction de rate*, malgré ses dangers, permettra par la présence de nombreux polyuncléaires ou myélocytes, d'érythroblastes, de mégacaryocytes parfois, d'affirmer le processus myéloïde ; l'*hépatogramme* pourra donner des résultats du même ordre ; la moelle au contraire n'est souvent pas atteinte par le processus de myélose et présente un certain état d'aplasie qui n'a rien de caractéristique, puisqu'on peut trouver le même dans la lymphose (obs. de MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL) ; à ce point de vue particulier du diagnostic entre myélose et lymphose aleucémiques le splénogramme paraît donc supérieur au myélogramme.

2) Une deuxième catégorie des plénomégalias chroniques avec anémie est constituée par certaines **grosses rates infectieuses et parasitaires** observées par exemple dans le paludisme, la syphilis, la tuberculose, le kyste hydatique et surtout le Kala Azar.

En général, les antécédents ou les lésions associées, l'âge, le moindre volume de la rate font assez facilement le diagnostic.

Seul le *Kala Azar* peut présenter de réelles difficultés, lorsqu'il survient chez l'adulte, car il s'accompagne, comme la lymphose, d'une leucocytose normale ou de leucopénie avec lymphocytose ; la présence de fièvre et surtout la recherche minutieuse des para-

sites par la ponction sternale et au besoin par ponction splénique lèveront tous les doutes.

3) *Les splénomégalias du type hémolytique* peuvent aussi prêter à confusion, surtout lorsqu'il s'agit de formes anémiques sans ictère ; mais alors le caractère prédominant et souvent pernicieux de l'anémie, la présence possible de fièvre, le volume modéré de la rate, et surtout la recherche des stigmates de l'hémolyse font assez facilement le diagnostic.

4) *Certaines tumeurs primitives* de la rate peuvent, par leur évolution lente, simuler d'une façon presque absolue la lymphose aleucémique ; c'est le cas, en particulier, de la **maladie de Gaucher** ; mais la rate est en général beaucoup moins volumineuse, le sang reste absolument normal, sans lymphocytose ni présence de formes anormales, la ponction médullaire ou splénique montre enfin les cellules bien particulières qui caractérisent l'affection. Il faut reconnaître cependant que ce diagnostic des tumeurs primitives de la rate est souvent extrêmement difficile, sinon impossible, jusqu'à l'intervention ou l'autopsie.

5) Reste enfin le groupe, assez mal défini au fond, des splénomégalias fibreuses ou scléreuses, c'est-à-dire surtout la **maladie de Banti**. C'est peut-être là le diagnostic le plus difficile avec celui de lymphose, d'autant qu'on a trop souvent l'habitude de classer comme maladie de BANTI toute splénomégalie qui ne peut pas rentrer dans les catégories précédentes.

A vrai dire le tableau classique de la maladie de BANTI est assez spécial et l'évolution dans les trois

phases, avec splénomégalie modérée puis troubles digestifs et enfin ascite, ne paraît guère devoir prêter à confusion ; mais pratiquement on ne tient pas toujours assez compte de ce schéma classique, on pense avoir affaire à une maladie de BANTI au début dès qu'on trouve une grosse rate mal expliquée et on pose l'indication d'une splénectomie ; nous sommes persuadés qu'on a ainsi décrit, voire même opéré, sous cette étiquette un certain nombre de lymphose aleucémiques : l'anémie modérée, la leucopénie, la lymphocytose relative ne sont-elles pas communes aux deux affections ?

En réalité nous croyons possible le diagnostic par la recherche soigneuse dans le sang des cellules anormales (lymphoblastes) de la lymphose et surtout par certaines manœuvres spéciales, la ponction médullaire et l'exploration de la rate, en particulier par *l'épreuve à l'adrénaline* qui montre, en cas de Banti, l'absence de toute contraction, signe caractéristique de la nature scléreuse du processus.

Nous pourrions encore discuter au diagnostic une forme très particulière de splénomégalie décrite par BANTI en 1907 sous le nom de « *splénomégalie avec lymphocytose* » ; GREPPI insiste sur ce diagnostic qui s'appuierait sur la leucocytose plus importante (20.000 à 30.000), la lymphocytose moyenne (50 à 80 %), l'évolution plus lente (8 à 10 ans). En réalité, la distinction entre les deux affections n'apparaît pas très nettement, sauf au point de vue histologique, où les différences sont d'ailleurs minimes ; nous en parlerons donc au chapitre anatomopathologique.

D'une façon générale nous pouvons dire que le diagnostic de lymphose aleucémique splénomégaly est extrêmement difficile, en présence d'une grosse rate isolée avec anémie, si l'on se contente des données cliniques ; certaines données hématologiques orientent déjà un peu le clinicien, mais en pratique ce sont seulement les méthodes modernes d'exploration directe des organes hématopoïétiques qui permettent d'affirmer ce diagnostic ou tout au moins d'éliminer d'autres splénomégaly exigeant des thérapeutiques spéciales telles surtout que les anémies hémolytiques, le Kala Azar, la maladie de GAUCHER, la maladie de BANTI ; l'élimination du vaste groupe des myélomes aleucémiques sera également possible le plus souvent, mais elle n'a pas la même importance pratique, puisque les indications thérapeutiques seront du même ordre.

CHAPITRE V

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous allons voir successivement le degré de diffusion du processus de lymphose, puis les altérations macroscopiques et les lésions histologiques au niveau des différents organes ; pour l'un et l'autre de ces points particuliers nous nous appuierons à la fois sur les données de la clinique concernant l'exploration des organes hématopoïétiques et sur les données de l'autopsie. Nous ferons ensuite, en matière de synthèse, une étude d'ensemble des lésions de la lymphose aleucémique, en les comparant en particulier à celles des myéloses d'une part, des véritables leucémies lymphoïdes d'autre part.

A. DIFFUSION DU PROCESSUS

Nous envisageons par là quels sont les organes atteints par la lymphose.

Tout d'abord *la rate* est constamment envahie et

ceci par définition, puisqu'il s'agit de la forme splénomégalyque ; cet envahissement est indiscutable cliniquement dans toutes nos observations ; il fut contrôlé par la ponction splénique dans les cinq cas de P.-E. WEIL et par l'intervention ou l'autopsie dans quatre cas sur onze.

En théorie, comme le fait remarquer GREPPI, la rate pourrait être seule atteinte par le processus ; cliniquement d'ailleurs on peut croire très souvent à cette localisation unique ; en fait il n'existe aucun cas certain de lymphose aussi strictement limitée et dans toutes les observations où on l'a cherchée on a pu mettre en évidence une extension à d'autres viscères ; une seule exception est peut-être la malade de MM. WERTHEIMER et PLAUCHU chez laquelle le succès incontestable de la splénectomie peut laisser supposer la localisation exclusive à la rate, au moins pendant un certain temps car l'extension secondaire est encore possible ; il est sûr, en tous cas, que cette notion de limitation du processus peut avoir de grosses conséquences thérapeutiques, car elle pourrait être une indication formelle de la splénectomie ; mais en pratique, répétons-le, on trouve des lésions dans d'autres viscères.

Parmi ceux-ci *le foie* est certainement le plus souvent touché, ce qui n'a rien d'étonnant quand on songe combien sont fréquentes ces atteintes simultanées du couple splénohépatique par des processus divers ; en ce qui concerne particulièrement la lymphose, il semble bien que l'atteinte splénique soit toujours la première sinon en date, au moins en impor-

tance ; en tous cas l'envahissement du foie, difficile à mettre en évidence cliniquement, fut démontré dans tous les cas où il fut recherché soit par la ponction (WEIL, obs. n° 5) soit à l'autopsie (COHNHEIM ; CRAWFORD et WEIS ; KREIS et MITTELBACH ; CORDIER, CROIZAT, REVOL).

La moelle osseuse semble participer d'une façon beaucoup plus inconstante à la réaction lymphoïde ; ce tissu ne fut à vrai dire examiné quatre fois, deux fois par ponction sternale (WEIL, obs. 5 ; obs. de MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL), deux fois à l'autopsie (CRAWFORD et WEIS ; KREIS et MITTELBACH) ; dans les deux premiers cas et dans celui de CRAWFORD et WEIS l'envahissement médullaire était nul ou tout au moins très discret ; dans l'observation de KREIS et MITTELBACH, la présence de moelle rouge par places dans les os longs et l'existence au microscope de foyers lymphoïdes montraient indiscutablement l'atteinte de l'organe ; cette notion de l'intégrité possible de la moelle est déjà signalée par NAEGELI ; GREPPI semble beaucoup moins affirmatif sur la possibilité d'une telle intégrité médullaire et met en garde, avec HIRSCHFELD, contre les données de la ponction sternale qui a pu intéresser une région indemne, alors que les régions voisines étaient envahies par le processus. Il nous semble cependant démontré par trois de nos observations que la moelle peut rester étrangère, au moins pendant un certain temps, au processus de lymphose.

Les ganglions sont indemnes en principe dans la forme splénomégaly pure que nous avons en vue

ici. En réalité, il convient de distinguer les ganglions superficiels et profonds.

Pour les premiers, l'étude clinique nous a montré leur volume habituellement normal, les seules hypertrophies signalées ayant toujours été passagères ou trop minimes pour être considérées comme leucémiques (COHNHEIM ; WEIL, obs. 4 et 5 ; MÜLLER ; MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL).

Pour les ganglions profonds au contraire leur hypertrophie semble plus constante et surtout peut atteindre des volumes beaucoup plus considérables : ganglions mésentériques (COHNHEIM), péripancréatiques, iliaques et inguinaux internes (KREIS et MILLEBACH), médiastinaux (MÜLLER) peuvent aussi devenir très volumineux.

L'étude histologique, même en cas de volume apparemment normal, montre la fréquence réelle de l'envahissement ganglionnaire (MÜLLER, COHNHEIM, CRAWFORD et WEIS) ; cependant l'examen dans un cas de WEIL ne montra rien de caractéristique et KREIS et MITTELBACH de leur côté observent une discordance entre l'envahissement des ganglions péripancréatiques et l'intégrité des ganglions para-aortiques.

D'autres organes pourraient être envahis par la lymphose aleucémique, comme ils le sont dans la leucémie lymphoïde vraie ; en réalité de telles lésions sont rarement signalées : COHNHEIM décrit un envahissement du parenchyme rénal, CRAWFORD et WEIS trouvent des lésions encore plus diffuses, touchant les reins, les surrénales, les poumons ainsi que la

séreuse intestinale et gastrique et la muqueuse intestinale.

En somme, il semble bien exceptionnel que le processus de lymphose reste strictement localisé à la rate. Il faut reconnaître cependant qu'il y est au moins très prédominant et que les autres lésions viscérales sont beaucoup plus discrètes ; *la diffusion de cette lymphose aleucémique est donc bien moindre que celle de la leucémie vraie.*

B. ÉTUDE MACROSCOPIQUE

1) *La rate* fut examinée dans cinq cas. Elle présente toujours un *volume considérable*, de l'ordre de celui qu'elle atteint dans la leucémie myéloïde et dans les myéloses ; sa longueur atteint 23 cm. dans le cas de KREIS et MITTELBACH, 10 pouces (environ 27 cm.) dans celui de COHNHEIM et 38 cm. dans celui de MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL ; son poids est important : 1.060 g. (KREIS et MITTELBACH), 1.860 g. (CRAWFORD et WEIS), 2.600 g. (MM. WERTHEIMER et PLAUCHU) et jusqu'à 5.000 g. dans le cas de MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL, ce qui constitue certainement un record pour une rate enlevée opératoirement.

L'aspect extérieur est le plus souvent normal, lisse et régulier, sans péricapsulite ni adhérences ; cependant COHNHEIM signale un épaissement de la capsule et KREIS et MITTELBACH trouvent une surface bosselée avec, par places, des cicatrices rétractées.

La consistance de l'organe est ferme, mais non dure comme celle d'une rate scléreuse.

En coupe le tissu splénique apparaît uniforme dans les deux cas lyonnais et les follicules ne sont pas visibles. Au contraire, les trois autres auteurs (COHNHEIM, CRAWFORD, KREIS) signalent un aspect hétérogène marbré (COHNHEIM) avec des follicules ou des nodules se détachant nettement en gris clair sur le fond plus ou moins rouge; en outre, KREIS et MITTELBACH décrivent des foyers de nécrose anémique ressemblant à des infarctus.

Ces divergences dans l'aspect macroscopique de l'organe sont assez troublantes et l'on peut se demander si les deux observations lyonnaises correspondent exactement au même processus que ces trois observations antérieures; en réalité nous verrons à l'étude histologique que malgré les différences indiscutables, il semble bien dans les cinq cas s'agir de lymphoses véritables.

2) *Le foie* est noté comme sensiblement normal dans l'observation de MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL; il est au contraire nettement hypertrophié dans les cas de COHNHEIM, de CRAWFORD (2.710 g.), de KREIS (2.200 g.).

A la coupe COHNHEIM décrit des séries de petits acini gris rouges entourés d'un anneau gris clair; KREIS et MITTELBACH trouvent de nombreuses petites hémorragies punctiformes, de la thrombose des petits vaisseaux, des concrétions dans les canaux biliaires et cet aspect leur rappelle celui observé dans la péliose;

CRAWFORD et WEIS enfin décrivent les mêmes nodules grisâtres qu'ils ont trouvés au niveau de la rate.

3) *La moelle osseuse*, nous l'avons vu, est normale au moins macroscopiquement dans deux cas (MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL ; obs. de CRAWFORD et WEIS) ; seuls KREIS et MITTELBACH constatent de la moelle osseuse rouge par places dans les os longs.

4) *Les ganglions* ont été suffisamment décrits à propos de la diffusion des lésions pour que nous jugions inutile d'y revenir.

5) *Les autres organes*, nous l'avons dit, peuvent aussi être envahis. C'est ainsi que CRAWFORD décrit sur les tuniques gastriques et intestinales les mêmes nodules qu'ils ont observés dans la rate et le foie ; COHNHEIM insiste sur l'aspect bigarré des reins qui présentent des infiltrations hémorragiques importantes voisinant avec les nodules clairs correspondant aux lésions lymphoïdes.

6) Enfin, des *lésions associées* peuvent s'observer, en relation beaucoup plus distutable avec la lymphose : épanchement pleural dans deux cas (MÜLLER, KREIS), ascite (KREIS), altérations péricardiques et myocardiques (COHNHEIM, KREIS), œdème pulmonaire (COHNHEIM) ou état congestif très intense après la splénectomie (MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL).

D'une façon générale l'examen macroscopique montre la *nette prédominance des lésions au niveau de la rate, plus accessoirement du foie*.

C. ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Nous envisagerons successivement les lésions de la

rate, du foie, de la moelle osseuse, des ganglions et de divers autres organes.

1) *La rate* présente des lésions considérables et sa structure est profondément modifiée.

D'une façon générale le fait le plus frappant est la *disparition des follicules*, qui ne se détachent plus sur le fond de la pulpe rouge comme normalement, mais qui sont véritablement noyés au niveau d'une *infiltration plus ou moins diffuse* rendant en quelque sorte uniforme l'aspect de la coupe.

Cette *uniformité* est particulièrement nette dans les deux observations lyonnaises et les microphotographies que nous rapportons ci-jointe (fig. 1) sont très démonstratives de ce fait ainsi que de l'analogie presque absolue des deux cas ; sur les deux pièces en effet, la monotonie de l'aspect est tout à fait remarquable, à peine entrecoupée de ci de là, en particulier dans le cas de MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL, par quelques îlots de sclérose, assez volumineux, mais rares, donc très différents de la fibroadénie observée dans la maladie de BANTI.

Ce tissu absolument uniforme était constitué essentiellement de deux éléments :

D'une part une *trame réticulo-endothéliale conservée* (obs. de MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL) ou même hypertrophiée au point de faire porter le diagnostic de réticuloendothéliose (obs. de MM. WERTHEIMER et PLAUCHU) ;

D'autre part une série d'éléments bourrant véritablement la coupe, tous semblables à eux-mêmes et décrits de la façon suivante dans l'observation de

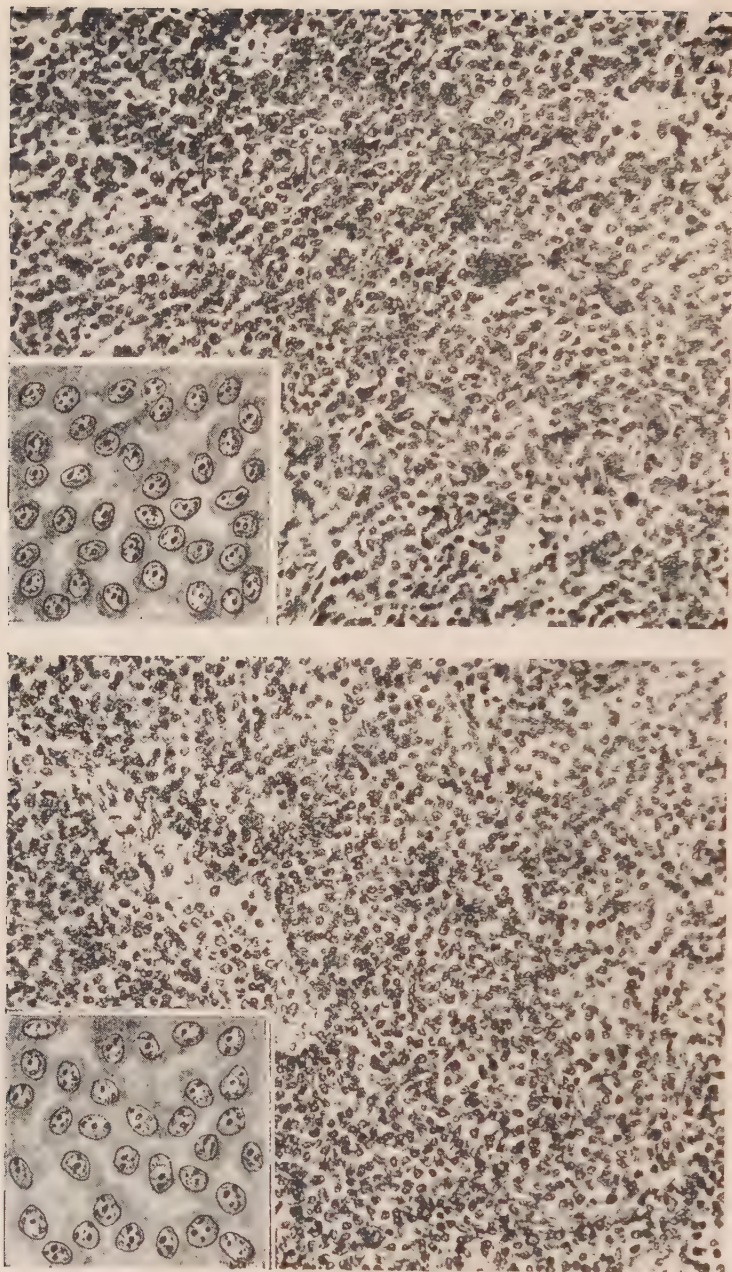


Fig. 1

En haut : Rate de l'Obs. de MM. WERTHEIMER et PLAUCHU.

En bas : Rate de l'Obs. de MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL ;
Remarquer la présence d'un sinus volumineux, rempli d'éléments
semblables à ceux de la pulpe.

L'analogie entre les deux coupes est frappante.

MM. WERTHEIMER et PLAUCHU : « Cellules toutes identiques, arrondies, à noyaux réguliers, peu monstrueux, à protoplasme irrégulier » ; il s'agit certainement dans les deux cas des mêmes éléments ; leur nature, assez difficile à reconnaître sur coupe, est indiscutable lorsqu'on examine les frottis de l'organe comme dans l'observation de M. CORDIER : ce sont des *lymphoblastes ou des lymphocytes jeunes*, qui constituent en définitif les trois quarts au moins des cellules rencontrées ; beaucoup plus rares sont les lymphocytes adultes à noyau dense ; exceptionnels enfin sont les éléments de la série myéloïde, dont on ne trouve que quelques polynucléaires de ci de là. Pour compléter la description de ces éléments dans les deux observations lyonnaises, nous disons que les mitoses sont assez rares et qu'il n'y a pas d'image macrophagique.

En somme, dans ces deux observations tout à fait similaires, les lésions spléniques se caractérisent essentiellement par *le bouleversement de la structure avec uniformisation, disparition des follicules, réticulo-endothéliose discrète et surtout infiltration diffuse et monotone par des éléments jeunes de la série lymphoïde*.

L'aspect est peut-être un peu moins caractéristique dans les trois autres cas où l'autopsie fut pratiquée.

Cependant COHNHEIM décrit une hyperplasie tissulaire avec une infiltration lymphocytaire comme dans la leucémie vraie, infiltration même plus diffuse que cette dernière où les éléments blancs seraient plutôt groupés en amas, en petits foyers ; mise à part cette dernière notion qui est discutable, l'analogie avec les deux cas lyonnais est très nette.

CRAWFORD et WEIS décrivent également des infiltrations étendues par des cellules mononucléaires ressemblant à des leucocytes normaux, mais ils ne sont pas très précis sur les caractères de cette infiltration qu'ils qualifient à la fois de localisée et de diffuse (*extensive local and diffuse infiltration*).

KREIS et MITTELBACH enfin décrivent aussi le bouleversement de la structure, la raréfaction des follicules, l'infiltration par des cellules rondes et quelques leucocytes, mais cette infiltration se fait seulement par foyers qui sont véritablement noyés au milieu de nombreuses hémorragies et d'un sang extrêmement abondant.

Il est certain que l'assimilation entre ces dernières lésions surtout congestives et celles rencontrées dans les cas lyonnais paraît au premier abord difficile ; nous voyons cependant que dans tous les cas le fait essentiel est *l'infiltration, diffuse ou parfois en foyers, par des éléments lymphoïdes qui entraînent un bouleversement de structure avec effacement des follicules et disparition des autres leucocytes de la série myéloïde* ; accessoirement pouvant s'ajouter des lésions congestives, des foyers de nécrose, une réticulo-endothéliose ou une sclérose discrète, le phénomène essentiel n'en demeure pas moins, permettant d'affirmer qu'il s'agit bien d'une *lymphose*.

La parenté de ce processus d'hyperplasie lymphoïde avec celui observé dans la leucémie lymphoïde vraie est indiscutable ; la seule différence, au moins dans les observations lyonnaises, se trouve dans la

densité des éléments : ceux-ci sont moins serrés, moins tassés les uns contre les autres dans la lymphose aleucémique que dans la leucémie ou lymphose leucémique ; mais ce n'est là qu'une différence accessoire ; le fond du processus, c'est-à-dire l'hyperplasie diffuse avec disparition des follicules, reste le même.

A vrai dire cette hyperplasie lymphoïde de la rate pourrait s'observer, en dehors de la lymphose, leucémique ou aleucémique, dans ce que BANTI a dénommé « *splénomégalie avec lymphose* », affection à évolution particulièrement lente (8 à 10 ans) ; mais GREPPI insiste sur les caractères différentiels entre la lymphose et cette splénomégalie de BANTI : les follicules, disparus dans la première, sont au contraire très nets dans la seconde et seulement hypertrophiés au milieu d'une pulpe rouge conservée. La rareté de l'affection décrite par BANTI nous dispense d'une plus longue discussion.

2) *Le foie* présente des lésions beaucoup moins importantes mais qui, à certains points de vue, peuvent être plus caractéristiques.

Dans l'observation de MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL, en effet, existait un *envahissement des espaces portes et surtout des capillaires par des éléments lymphocytaires* (fig. 2), c'est-à-dire des lésions exactement du même type que celles rencontrées dans les foies de leucémie lymphoïde ordinaire ; c'est même cet aspect typique du foie, beaucoup plus que celui de la rate, qui, dans cette observation, fit porter le diagnostic de lymphose.

Dans l'autre cas lyonnais il n'y a pas d'examen

du foie puisque la malade est encore vivante, mais dans les trois autres observations où l'autopsie fut pratiquée les lésions constatées sont sensiblement du

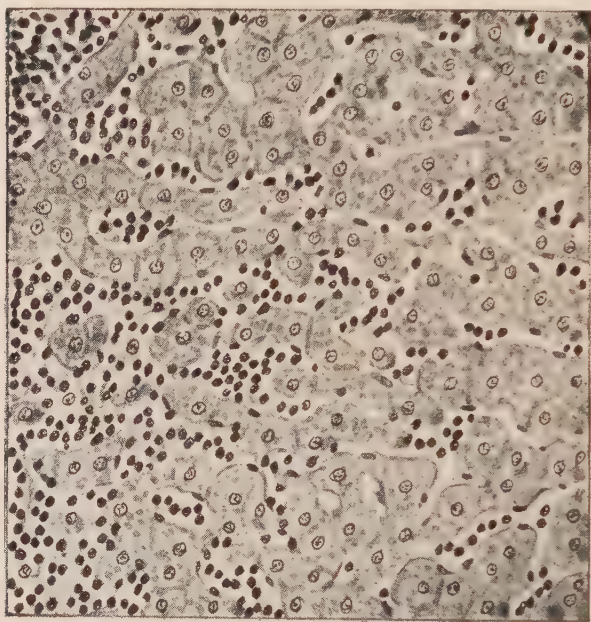


Fig. 2

Coupe de foie de l'Obs. de MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL.
Envahissement des capillaires par des éléments lymphocytaires.

même ordre : *infiltration par des éléments lymphocytaires qui respectent les travées hépatiques*. Quelques différences de degré ou d'aspect sont cependant à noter : COHNHEIM voit ces infiltrations à l'œil nu sous forme de petits anneaux gris clair entourant les acini ; CRAWFORD et WEIS trouvent que certains

foyers ressemblent à de véritables follicules lymphatiques ; KREIS et MITTELBACH enfin décrivent, à côté des infiltrations surtout périportales, des hémorragies circonscrites ou confluentes et des thrombus des branches de la veine porte.

Mais il ne s'agit là, comme pour la rate, que des lésions secondaires ou surajoutées, et le fait essentiel persiste, c'est-à-dire l'*infiltration lymphocytaire* qui assimile au point de vue des altérations hépatiques la lymphose aleucémique à la leucémie vraie ; le degré et l'importance des infiltrations peuvent seules différencier un peu les deux affections, car elles sont en général plus considérables dans la leucémie.

3) *La moelle osseuse*, nous l'avons dit en étudiant la diffusion du processus, n'est pas constamment envahie ou ne peut l'être que d'une façon discrète.

A vrai dire les examens histologiques sont assez imprécis et CRAWFORD et WEIS notent seulement l'absence d'hyperplasie évidente, KREIS et MITTELBACH au contraire une infiltration en foyer du type de celle rencontrée au niveau du foie ou de la rate, au milieu d'un tissu médullaire graisseux très vascularisé.

Plus intéressants à notre avis sont les résultats fournis par la ponction sternale dans deux cas (WEIL, n° 5, M. CORDIER), d'autant que ces résultats sont en partie corroborés par l'autopsie dans le deuxième cas ; dans ces deux observations on note un *envahissement très discret par les lymphocytes et lymphoblastes* qui ne constituent que 17 % (Weil) et 27,5 % (M. Cordier)

des éléments et qui sont par conséquent très loin d'atteindre la prépondérance observée dans la leucémie vraie ; en outre, dans l'observation de MM. CORDIER, CROIZAT, REVOL existait une diminution très nette des éléments granuleux, les érythroblastes étant au contraire sensiblement conservés ; quant à la richesse globale de la moelle, si elle semblait diminuée à la ponction, elle apparaissait sensiblement normale sur les coupes pratiquées après la mort (il est vrai que la splénectomie avait pu déjà modifier cette activité).

En somme, *les lésions médullaires sont beaucoup moins caractéristiques que les lésions hépatiques et spléniques, et à ce point de vue il est certain que la lymphose aleucémique ne ressemble pas à la leucémie lymphoïde.*

4) *Les ganglions*, nous l'avons mentionné, ne sont pas envahis en principe dans la lymphose à forme splénique ; en réalité les ganglions profonds sont souvent hypertrophiés et au point de vue histologique l'envahissement peut aussi atteindre les ganglions superficiels malgré qu'ils restent de volume normal.

Cet envahissement, du même type que celui constaté dans la leucémie lymphoïde avec hyperplasie, disparition des sinus et des limites des follicules, a été observé par MÜLLER dans un ganglion superficiel, par COHNHEIM, CRAWFORD et WEIS, KREIS et MITTELBACH dans les ganglions profonds ; les deux derniers auteurs décrivent en outre des lésions hémorragiques et nécrotiques.

Par contre WEIL, dans un ganglion superficiel,

et KREIS et MITTELBACH dans un autre ganglion profond, trouvent seulement des lésions de type inflammatoire banal.

Donc l'envahissement ganglionnaire, même au point de vue histologique, n'est pas constant, ce qui oppose encore la lymphose aleucémique à la leucémie vraie.

5) *Autres organes.* — Nous signalerons seulement l'envahissement par des infiltrations lymphocytaires de certains organes : reins dans le cas de COHNHEIM ; reins, surrénales, poumons, parois intestinales et gastriques dans celui de CRAWFORD et WEIS.

Le caractère inconstant de ces lésions oppose la lymphose aleucémique à la leucémie vraie.

D'une façon générale, nous pouvons dire qu'au point de vue histologique *les lésions les plus constantes et les plus caractéristiques sont celles du foie et de la rate* ; l'atteinte des autres organes, en particulier de la moelle osseuse et des ganglions est beaucoup plus contingente et paraît manquer dans un certain nombre de cas.

D. VUE D'ENSEMBLE SUR L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Si maintenant nous essayons de jeter un coup d'œil d'ensemble sur la lymphose aleucémique splénomégalique, nous constatons d'abord que cette affection a une forte tendance à rester *localisée au couple hépatosplénique*. A ce point de vue l'opposition est assez absolue avec la leucémie lymphoïde véritable qui a,

au contraire, tendance à diffuser, à toucher tous les organes hématopoïétiques, même la moelle osseuse dont l'atteinte est précoce et intense ; au contraire, l'analogie est assez frappante avec le groupe des myéloses aleucémiques, récemment étudiées par M^{lle} AUBERT dans sa thèse, qui présentent la même prédilection pour le couple hépatosplénique et respectent la moelle osseuse ; il faut reconnaître que cette intégrité médullaire est tout de même moins constante et moins absolue dans la lymphose aleucémique que dans la myélose aleucémique, mais le rapprochement entre les deux affections, si différentes par ailleurs au point de vue histologique, méritait d'être fait.

Un autre caractère particulier de la lymphose aleucémique, caractère qui l'oppose encore à la leucémie lymphoïde, est la *discretion plus grande du processus*, même à l'intérieur des organes les plus touchés comme le foie et la rate ; c'est ainsi que dans le foie les infiltrations lymphocytaires sont beaucoup moins importantes et que dans la rate la densité, le tassement des éléments sont bien moindres que dans la leucémie. A ce point de vue encore on ne peut pas s'empêcher de faire un rapprochement avec les myéloses aleucémiques.

Mais ces caractères particuliers des lymphoses aleucémiques qui tentent à les opposer aux leucémies vraies ne doivent pas faire perdre de vue que le fond du processus reste le même, à savoir *l'infiltration diffuse par des cellules lymphoïdes plus ou moins jeunes* qui bouleversent la structure de la rate, pénètrent

dans les espaces portes et les capillaires hépatiques, modifient complètement l'aspect des ganglions, rompent l'équilibre normal des cellules médullaires et peuvent pénétrer également, avec une intensité plus ou moins grande, dans d'autres organes en particulier les reins et les poumons. On conçoit ainsi le rapprochement et même l'assimilation que font certains auteurs de lymphose aleucémique et de la leucémie lymphoïde.

CHAPITRE VI

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

a) ÉVOLUTION :

Nous avons cru intéressant de la séparer de l'étude clinique pour la placer après l'anatomie pathologique et la rapprocher du traitement, par qui elle est en grande partie conditionnée.

La rapidité et la durée d'évolution de la lymphose aleucémique splénomégale semblent difficile à préciser dans un grand nombre d'observations, car il est impossible de fixer le début qui a été très insidieux.

Dans quelques cas cependant, on possède comme point de repère la découverte antérieure de la grande rate : c'est ainsi que dans le cas de MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL la splénomégalie est connue depuis déjà quatre ans et les troubles fonctionnels et généraux semblent évoluer depuis six à sept ans ; dans le cas de MÜLLER et dans les observations 4 et 5 de P.-E. WEIL les malades ont déjà subi sur leur rate des séances de radiothérapie, deux, quatre et sept ans auparavant ; dans l'obs. 2 de P.-E. WEIL, la

splénomégalie est connue depuis un an et demi. D'autres fois la grosse rate est de découverte plus récente (trois mois dans le cas 1 de WEIL), mais on ne sait pas exactement en réalité depuis quand elle évoluait.

Dans certaines observations le point de repère n'est plus la découverte de la splénomégalie mais l'apparition de troubles fonctionnels qui semblent déjà relever de l'affection : c'est ainsi que le malade de KREIS et MITTELBACH ressent depuis cinq mois une asthénie et une fatigabilité anormales.

D'autres fois, une circonstance étiologique permet des suppositions sur le début de la maladie, comme l'existence d'une crise de paludisme un an auparavant chez le malade de COHNHEIM.

Mais, il est aussi des cas dans lesquels le mode de début n'est pas connu (obs. 3 de WEIL), ou se trouve noyé au milieu d'une symptomatologie fonctionnelle difficile à rattacher à la lymphose, comme les troubles articulaires du malade de CRAWFORD et WEIS et les troubles urinaires très anciens de la malade de MM. WERTHEIMER et PLAUCHU.

En réalité, comme dans les leucémies, on ne sait pas exactement quand commence l'affection mais on constate en général qu'elle présente une *évolution chronique s'étalant sur plusieurs années* et pouvant même atteindre une durée de six à sept ans, inhabituelle dans les leucémies. Cette évolution particulièrement lente est notée également par NAEGLI et par GREPPI dans leurs articles d'ensemble.

Quelques cas font cependant exception à cette

règle par leur évolution beaucoup plus rapide, presque aiguë : ce sont les trois observations de COHNHEIM, de CRAWFORD et WEIS, de KREIS et MITTELBACH ; il est possible que dans ces trois cas, l'évolution ait d'abord été chronique *pour ne devenir aiguë qu'à la phase terminale* seule observée par le médecin ; mais peut-être s'agissait-il de *lymphoses aleucémiques aiguës*? Le caractère un peu particulier des lésions et leur plus grande diffusion dans ces trois cas d'allure aiguë sont des arguments en faveur de cette dernière hypothèse.

Quel est maintenant le mode de *terminaison* de la lymphose aleucémique splénomégالية ? Là encore une réponse commune à tous nos cas est difficile.

En effet, les trois observations ayant évolué d'une façon rapide ou aiguë se sont toutes trois terminées par la mort en dehors de toute thérapeutique et ce caractère particulier ne fait que renforcer l'opinion qu'il s'agit de formes spéciales.

Parmi les huit autres observations une seule, celle de MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL, se termina par la mort, mais à la suite de la splénectomie ; il faut d'ailleurs reconnaître que dans ce cas l'état du malade au moment de l'opération et sa résistance à toute thérapeutique laissait prévoir de toutes façons une issue fatale assez proche. Une autre malade ne fut pas suivie du tout (P.-E. WEIL, obs. n° 3). Les malades des six dernières observations enfin furent remarquablement influencés par la radiothérapie ou la splénectomie qui entraînèrent au moins trois fois une survie très longue.

Nous voyons donc que la lymphose aleucémique splénomégaly présente en général une *évolution chronique*, se comptant par années et n'entraînant que très tardivement une issue fatale ; mais à côté de ces formes véritablement chroniques semblent en exister d'autres à *évolution plus rapidement mortelle*, soit que cette issue ne représente que la terminaison d'une forme primitivement chronique, soit qu'il s'agisse véritablement d'une forme aiguë. De toutes façons, et surtout dans les cas chroniques, la thérapeutique que nous allons maintenant étudier semble avoir une influence considérable sur l'évolution.

b) TRAITEMENT :

Nous n'envisagerons pas les innombrables méthodes adjuvantes, telles que l'arsenic (NAEGELI), l'épatothérapie, les transfusions, etc..., qui malgré leur intérêt indiscutable sont au second plan par rapport aux deux procédés thérapeutiques essentiels entre lesquels le médecin devra choisir, à savoir la radiothérapie et la splénectomie.

1) *La radiothérapie* est préconisée par la plupart des auteurs en particulier par NAEGELI, HIRSCHFELD, GREPPI, P.-E. WEIL, comme la méthode de choix au même titre que pour les leucémies. Parmi nos observations elle fut effectivement utilisée avec le plus grand succès chez cinq malades ; deux furent nettement améliorés (cas 1 et 2 de WEIL), mais le recul n'est pas suffisant pour juger de la durée de cette

amélioration ; dans les trois autres cas (MÜLLER, WEIL, 4 et 5), par contre, la splénomégalie disparut pendant longtemps et les malades ne furent revus à l'occasion de récives que deux, quatre et sept ans après les premières séances d'irradiation ; il est donc certain que la radiothérapie peut avoir les plus heureux effets et que ces derniers sont même plus durables que dans les leucémies vraies.

Cependant la méthode fut en apparence beaucoup moins favorable dans le cas de MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL : deux seules séances entraînent en effet chez le malade une chute, d'ailleurs passagère, des globules rouges et une diminution beaucoup plus considérable et persistante des leucocytes, en particulier des lymphocytes, toutes manifestations qui obligent à interrompre le traitement, d'autant que le volume de la rate n'est pas sensiblement diminué et que l'état général ne s'améliore pas.

On peut se demander dans ces conditions si le cas de M. CORDIER ne correspond pas à une forme particulière réagissant différemment à la radiothérapie ; en réalité, si l'on analyse minutieusement l'influence de ce mode de traitement sur les signes hématologiques, on constate que le cas n° 2 de P.-E. WEIL, ISCH-WALL et S. PERLÈS réagit comme celui de M. CORDIER, par une diminution des globules rouges, qui passèrent en deux mois de 3.840.000 à 3.100.000, et par une grosse chute des globules blancs de 6.000 à 1.900, chute portant surtout sur les mononucléaires qui tombèrent de 29 à 16 % tandis que les polynucléaires montaient de 71 à 84 % ; mais cette accentua-

tion de l'anémie et de la leucopénie s'accompagna dans le cas de WEIL, contrairement à celui de M. CORDIER, d'une diminution de volume de la rate et d'une nette amélioration de l'état général.

Dans ces conditions on est en droit de supposer que l'action des rayons X fut du même ordre dans ces deux cas et probablement dans les quatre autres cas où ils furent employés, mais que les malades auxquels ils s'adressaient n'étaient pas dans le même état, et celui de M. CORDIER en particulier se trouvait à une étape trop avancée de son affection pour que la radiothérapie puisse l'améliorer.

On pourrait ainsi expliquer les différences des résultats obtenus avec cette méthode qui paraît réellement efficace lorsqu'elle est appliquée suffisamment tôt.

2) *La splénectomie* paraît avoir beaucoup moins de partisans et cela se conçoit puisqu'on tend à rapprocher la lymphose des leucémies dans lesquelles la splénectomie est en général si désastreuse. Cependant MICHELI, GREPPI font remarquer qu'en théorie l'opération se défendrait mieux dans la lymphose aleucémique que dans la leucémie vraie, puisque le processus pourrait être localisé à la rate (MICHELI) et que le sujet se présente au point de vue sanguin dans le même état qu'une leucémie venant d'être irradiée et capable, de ce fait, de supporter la splénectomie (GREPPI) ; mais, après ces considérations favorables à la splénectomie, les deux auteurs italiens s'empressent d'ajouter qu'il ne s'agit que de vues théoriques et qu'en pratique l'intervention est contraindiquée ;

MICHELI cite même trois observations de RYSCHLICH, HIRSCHFELD et CESA-BIANCHI dans lesquelles l'ablation de la rate entraîna la mort.

En fait la splénectomie fut rarement tenté dans la lymphose aleucémique et seules, parmi nos observations, les deux cas lyonnais furent traités de la sorte.

De ces deux cas celui de MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL se termina par la mort quarante-huit heures après l'opération, mais il faut se rappeler que la maladie était très ancienne, la splénomégalie vraiment monstrueuse (5 kilos) et l'état général très déficient.

Au contraire, la malade de MM. WERTHEIMER et PLAUCHU supporta parfaitement bien l'intervention et vit encore actuellement, en très bon état, malgré un certain degré d'anémie, trois ans et demi après l'ablation de sa rate ; notons en passant que cette dernière entraîna immédiatement une certaine leucocytose et surtout une forte polynucléose : il s'agit là sans doute de réactions habituelles après la splénectomie, mais on a constaté aussi la polynucléose à la suite de la radiothérapie et on peut alors se demander si l'action des deux thérapeutiques n'est pas du même ordre, le degré seul de cette action pouvant différer d'un cas à l'autre.

Quoi qu'il en soit, nous pensons que la différence entre les résultats de ces deux interventions tient à l'état dans lequel se trouvait le malade : celui de MM. CORDIER, CROIZAT et REVOL était à une étape très avancée de sa maladie ; la malade de MM. WERTHEIMER et PLAUCHU, au contraire, était à une phase

beaucoup plus précoce et rien n'empêche de supposer que le processus à ce moment était strictement localisé à la rate ; il serait donc très important, avant de décider une splénectomie, de pouvoir préciser le degré d'envahissement des organes hématopoïétiques, en particulier de la moelle et du foie, et l'on voit ainsi l'intérêt pratique considérable des ponctions sternales et hépatiques ou, d'une façon générale, des ponctions couplées de P.-E. WEIL.

En définitive, pour conclure ce chapitre thérapeutique, il nous semble possible d'affirmer que *la méthode de choix est la radiothérapie*, qui ne serait inutile ou dangereuse qu'aux phases terminales et peut-être dans les formes aiguës.

La *splénectomie doit être réservée aux seuls cas vus très précocement* et à condition d'avoir pu se rendre compte, par une exploration systématique des divers organes hématopoïétiques, que *seule la rate est envahie* par le processus.

CHAPITRE VII

DISCUSSION NOSOLOGIQUE

Connaissant maintenant les caractères cliniques et hématologiques, les lésions histologiques, l'évolution et les réactions thérapeutiques des dix ou même onze cas réunis par nous sous le nom de lymphose aleucémique splénomégalique, nous pouvons essayer en matière de conclusion de les situer au point de vue nosologique et de voir si cette splénomégalie mérite une véritable individualité ou si au contraire il est préférable de la faire entrer dans un cadre plus vaste et mieux connu d'affections hématologiques.

En premier lieu nous sommes obligé de reconnaître que ces onze cas ne sont pas absolument semblables et que leur groupement n'est pas des plus homogènes, en apparence tout au moins. Nous pourrions, les envisageant sous cet angle, diviser ces onze observations en trois groupes distincts : dans le premier nous placerions les cinq observations de P.-E. WEIL et celle de MÜLLER qui se caractérisent par leur lente évolution, par l'heureuse influence de la radiothérapie, par les difficultés du diagnostic en l'absence de tout contrôle anatomo-pathologique ; dans le deuxième groupe prendraient place les deux observations lyonnaises si

parfaitement comparables au point de vue histologique, toutes deux traitées par la splénectomie avec un succès variable, qui semble dépendre de la précocité de l'opération ; enfin dans le troisième groupe entraient les cas de COHNHEIM, CRAWFORD et WEIS, KREIS et MITTELBACH, caractérisés par leur évolution beaucoup plus rapide et beaucoup plus grave et au point de vue histologique par la diffusion plus grande et la pureté moins nette du processus lymphoïde.

En réalité nous pensons que ces différences n'empêchent pas le groupement des onze cas sous le vocable commun de lymphose aleucémique splénomégaly : l'évolution peut être plus ou moins chronique, les lésions plus ou moins pures ou plus ou moins étendues, il n'en reste pas moins un certain nombre de caractères communs qui sont essentiels et que nous résumerons rapidement ; au point de vue clinique : splénomégaly considérable avec ou sans hépatomégaly associée, anémie modérée, leucocytose normale ou leucopénie avec lymphocytose relative et présence de cellules lymphoïdes jeunes dans le sang ; au point de vue histologique : bouleversement de la structure de la rate du fait d'un envahissement diffus par des cellules plus ou moins jeunes de la série lymphoïde, infiltration plus discrète mais très fréquente du foie, atteinte beaucoup plus rare de la moelle, des ganglions et des autres organes.

Mais ainsi caractérisé, le groupe des lymphoses aleucémiques splénomégalyques mérite-t-il de constituer une entité nosologique spéciale ou faut-il, au con-

traire, le rattacher à d'autres maladies sanguines, en particulier aux leucémies ?

La question présente à notre avis les mêmes difficultés que pour le groupe des myéloses aleucémiques, si bien étudiées à Lyon par l'école de M. FAVRE, dont M. CROIZAT vient de faire une remarquable mise au point dans la thèse de M^{lle} AUBERT. En effet, de même qu'il existe, entre myélose aleucémique et leucémie myéloïde des points communs ou des faits intermédiaires, de même la lymphose aleucémique splénomégalique offre des analogies certaines avec la forme splénique de la leucémie lymphoïde et par son intermédiaire avec la leucémie lymphoïde typique : c'est la même évolution chronique avec une très grosse splénomégalie, c'est la lymphocytose relative et la présence dans le sang de cellules lymphoïdes jeunes, c'est surtout la ressemblance des lésions histologiques avec la réaction lymphocytaire importante bouleversant la structure de la rate qui devient absolument uniforme ; l'existence de véritables cas intermédiaires, formes subleucémiques ou formes aleucémiques devenant secondairement leucémiques, confirme encore cette parenté entre les deux affections et l'on conçoit alors qu'un grand nombre d'auteurs, pour qui seule importe la lésion viscérale, ne tiennent aucun compte des modifications sanguines et rattachent d'une façon absolue la lymphose aleucémique à la leucémie lymphoïde soit sous le nom de cryptoleucémie ou pseudo-leucémie lymphoïde, soit sous celui de leucémie lymphoïde leucopénique ou aleucémique.

Mais à côté des analogies il faut voir aussi les diffé-

rences, qui sont du même ordre que celles opposant la myélose aleucémique à la leucémie myéloïde : c'est l'évolution en général plus lente de la lymphose aleucémique, mis à part bien entendu les cas aigus ou subaigus ; c'est l'efficacité plus durable de la radiothérapie et le succès possible de la splénectomie ; c'est surtout, au point de vue anatomopathologique, la diffusion beaucoup moins grande qui tend à se cantonner, comme dans la myélose, au niveau du couple hépatosplénique et à respecter la moelle osseuse. Tout ceci n'est évidemment pas suffisant pour qu'on puisse opposer d'une façon absolue la lymphose aleucémique et la leucémie, entre lesquelles n'existent peut-être que des différences de degré et d'intensité dans le même processus, mais nous pensons que pratiquement les caractères des deux affections sont assez tranchés pour qu'on maintienne provisoirement cette distinction, qui aura souvent pour conséquence des règles thérapeutiques tout à fait divergentes. Mais il ne s'agit là, répétons-le, que d'un classement provisoire qui risque fort de s'effondrer complètement le jour où l'on connaîtra la nature exacte du processus, ou des processus, qui sont à la base de la lymphose aleucémique et des leucémies lymphoïdes.

CONCLUSIONS

1) Nous désignons sous le nom de lymphose aleucémique splénomégalyque une forme particulière d'affection de la rate, dont nous avons pu recueillir deux observations récentes à Lyon, et qui se caractérise surtout par un aspect histologique très particulier.

Cliniquement il s'agit d'une splénomégaly considérable, à évolution chronique, accompagnée d'une anémie plus ou moins intense, d'un nombre sensiblement normal ou même diminué de globules blancs avec lymphocytose relative et présence possible dans le sang de formes anormales, en particulier de lymphoblastes.

Au point de vue anatomopathologique les deux cas que nous avons pu examiner présentent des lésions spléniques absolument comparables : aspect uniforme avec disparition des follicules lymphatiques, conservation de la trame réticulaire et présence de rares îlots de sclérose ; les éléments constituant ce tissu splénique uniforme semblent surtout des lymphocytes jeunes et des lymphoblastes, à noyaux clairs, plus rarement des lymphocytes adultes.

En outre, nous avons pu constater dans l'une de ces deux observations des lésions hépatiques consistant

en une infiltration des espaces portes et un envahissement de la lumière des capillaires par des éléments d'aspect lymphocytaire.

Ces lésions spléniques et hépatiques, les dernières surtout, rappellent d'une façon indiscutable celles que l'on observe au cours des leucémies lymphoïdes ordinaires.

2) La recherche dans la littérature de cas du même ordre nous a permis de retrouver huit observations assez comparables, décrites par les auteurs comme des cryptoleucémies lymphatiques à forme splénique, dont le diagnostic n'avait été fait pratiquement qu'à l'autopsie ou par une exploration directe de la rate et l'étude du splénogramme.

Dans six cas il n'y avait pas eu d'examen histologique, mais dans les deux autres cas, les lésions constatées se rapprochaient à beaucoup de points de vue de celles observées par nous ; aussi nous semble-t-il possible d'assimiler nos deux observations à ces huit observations antérieures.

3) Nous avons le droit, nous basant sur dix observations, d'attirer l'attention sur cette forme particulière de splénomégalie chronique, dont le diagnostic peut être extrêmement difficile avec un certain nombre d'anémies spléniques, telles surtout que la maladie de BANTI, et le vaste groupe des myéloses aleucémiques décrit récemment à Lyon par M. CROIZAT.

Ce diagnostic devra s'appuyer essentiellement sur une étude minutieuse du caractère hématologique (lymphocytose relative importante, présence de lymphoblastes) et surtout sur l'exploration directe des

organes hématopoïétiques, rate, moelle osseuse et foie.

4) Au point de vue nosologique cette lymphose qui touche électivement la rate, plus accessoirement le foie et qui peut respecter la moelle, est difficile à classer ; elle semble se rapprocher par certains caractères des leucémies lymphoïdes vraies, mais elle en diffère cependant, en dehors des données hématologiques, par sa moindre diffusion histopathologique et son évolution plus lente.

5) Au point de vue thérapeutique la plupart des auteurs sont partisans, comme dans la leucémie vraie, de la radiothérapie qui paraît avoir de beaux résultats à son actif, mais qui semble parfois aussi aggraver l'évolution ; quant à la splénectomie, pratiquée dans nos deux observations lyonnaises, elle fut suivie dans l'une au moins d'un succès assez durable.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
V. CORDIER.

Vu :

LE DOYEN,
JEAN LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer,
Lyon, le 22 juin 1939.

POUR LE RECTEUR ET PAR DÉLÉGATION :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
DOUIN.

BIBLIOGRAPHIE

Sont précédées d'un astérisque (*) les références que nous avons pu consulter personnellement.

Aleukämische Leukämie. — *Zeitzchr. f. Laryng. Rhin. Otol.*, 25, pp. 271-273.

ARNETH. — *Spezielle Blutkrankheiten*. Bd 1/2.

*ARNETH. — Qualitative Blutuntersuchungen bei lymphatischer Leukämie und lymphatischer Pseudoleukämie. *Archiv. für klin. Med.* 1931, p. 658.

ASSMANN. — *Neue deutsche Klin.* 6, p. 510.

*AUBERT. — *Les myéloses aleucémiques*. Thèse, Lyon 1939.

*BEZANÇON. — *Traité d'hématologie*; p. 669.

BOLES and CUSTER. — *M. Clin. North America* 17 ; 1933, p. 775.

BOTTORFF. — *Kentucky M.J.* 31 ; 1933 ; p. 427.

BRUNI. — *Pediatrics* 40 ; 1932, p. 822.

*BUTTERFIELD. — *Ref. Fol. haematol.* VII, p. 165.

*CALLERIO. — Metodo di arricchimento. *Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia*; fasc. IV ; 1929.

COHN. — *Mississippi Doctor* 14 ; pp. 21-25 ; May 1937.

*COHNHEIM. — Ein Fall von Pseudoleukämie. *Virchow's Archiv.* Bd 33 ; 1865, pp. 451-455.

*CORDIER, CROIZAT, REVOL. — Lymphose spléno-hépatique aleucémique. *Journal de médecine de Lyon*, 1938.

*CORDIER et CROIZAT. — *Les splénomégalias (Diagnostic — Traitement)*. G. Doin. Paris 1936.

- *CRAWFORD and WEIS. — Chronic lymphatic leukaemia with aleukemic blood picture. *Am. Journ. Med. Assoc.*, 21 janvier 1928, p. 203.
- CROCQ. — Étude sur l'adénie ou pseudoleucémie (120 observations). *Presse médicale belge*. Bruxelles 1891.
- Chronische lymphatische Leukämie und Pseudo-leukämie. *Med. Welt* 5 ; 1931, p. 807.
- Chron. pseudoleukemia (aleukemic lymphadenosis according to Schridde) in child ; metabolism and blood picture. *Orient. J. Dis. Infants*, 12 ; 1-3, July 1932.
- * DOMARUS. — Ein Beitrag zur Frage der medullären Pseudoleukämie. *Münch. med. Woch.* 1909 ; Nr. 23.
- * FALKENHEIM. — *Zeitschr. für klin. Med.* Bd. 55, 1904.
- * FALKENHEIM. — Pseudoleukämie und Tuberkulose. *Zeitschr. für klin. Med.*, 55, p. 162.
- * FAVRE, CROIZAT, GUICHARD. — La Myélose aleucémique mégacaryocytaire. *Journ. de méd. de Lyon*, 20 décembre 1933, pp. 753-762.
- * FAVRE, CROIZAT, GUICHARD. — La myélose aleucémique mégacaryocytaire. *An. de Méd.* ; t. XXXV, N° 1, janvier 1934, pp. 5-43.
- * FERRATA, FIESCHI. — Sopra un caso di cosiddetta « pseudoleucemia ». *La Riforma medica*. N. 8 ; 1930, p. 277.
- * GASPARE. — Lymphadénie leucémique leucopénique avec syndrome périphérique de pseudoleucémie. *Hæmatologica* 1934, p. 459.
- * GILBERT et WEINBERG. — *Traité de sang*, t. I, p. 365.
- GOWERS. — *Reynold's Syst. of medecine*, t. V, p. 306.
- GRAWITZ. — *Klin. Pathologie des Blutes* ; p. 352.
- * GREPPI. — In « *Le Emopatie* » (FERRATA) ; vol. II, partie I, p. 482 (Pseudoleucémie lymphatique spléno-mégalique).

- * GRETSEL. — Ein Fall von Anaemia splenica bei einem Kind. *Berl. klin. Woch.* 1867.
- * GRETSEL und GRIESINGER. — *Berl. klin. Woch.* 1866, p. 212.
- * *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.* Berlin 1926, pp. 72 et 314.
- HIRSCHFELD. — *Neue deut. Klin.* 6, p. 168.
- * HIRSCHFELD (H.). — Über Pseudoleukämie und ähnliche Krankheitszustände. *Berlin. klin. Woch.* 1908, p. 2227.
- * HIRSCHFELD (H.). — Leukämie und verwandte Zustände; p. 209 ; in : « *Die Krankheiten der Blutes und der blutbildenden Organe* ». (A. Schittenhelm.)
- HOWELLS (H.). — *Post. Grad. M. I.* 13 ; p. 241 ; July 1937.
- HUNTER. — *The Glasgow Med. Journ.* 1928.
- * KANTOR (M.). — *Contribution à l'étude des cryptoleucémies lymphatiques.* Thèse : Paris 1935.
- KÄUFMANN. — *Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie*, 1922.
- * KLEIN (St.). — Ein Fall von Pseudoleukämie nebst Lebercirrhose mit recurrirendem Fieberverlauf. *Berlin. klin. Woch.* 1890, p. 712.
- KOCH. — *Fortschr. aus dem Gebiete der Röntgenstrahlen*, 48 ; 1933, p. 271.
- KRACKE. — Hypocytic leukemia. *Internat. Clin.* 4 ; 37-55 ; Dec. 1935.
- * KREIS (H.) und MITTELBACH (M.). — Kasuistischer Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der Lymphadenosen. (Über eine leukopenische subleukämische Lymphadenose.) *Med. Klin.* Nr. 12 ; 1934, p. 397.
- * KUNDRAT. — *Wien. klin. Woch.* 1893, Nr. 12.
- * LANGHANS. — *Virchows Archiv.* Bd 54, p. 527.
- Lymphatische Pseudoleukämie. — *Verhandlung der japanischen pathologischen Gesellschaft*; 1925, p. 310.
- M. CLIN. — *North America* 17 ; 1933, pp. 737 et 775.

- * MICHELI. — Indications de la splénectomie dans les splénomégalias. *Congrès de Méd. Int. de Milan* 1924.
- * MORITZ. — *Ref. Fol. hæmatol.* 1907, p. 627.
- * MÜLLER (H.). — Zum Krankheitsbild der aleukämischen Lymphadenose. *Münch. med. Woch.* Nr. 82 ; 1935, p. 1786.
- * NAEGELI. — *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik* 1931 et 1913.
New England J. Med. 218, p. 270.
- * ORTNER. — *Wien. klin. Woch.* 1890, p. 677.
- * PAPPENHEIM. — *Zeitschr. für klin. Med.* Bd. 52.
- * PATEY (G.-A.). — Leucémie lymphoïde et lymphomatoses sub et aleucémiques. *Encyclopédie médico-chirurgic.*, p. 13014.
- * PEL. — Zur Symptomatologie der sogenannten Pseudoleukämie. *Berlin. klin. Woch.* 1885, p. 3.
- * PEL. — Pseudoleukämie oder chronisches Rückfallsfieber ? *Berlin. Klin. Woch.* 1887, p. 644.
- PINEY. — Recent advances in hæmatology, London, *J. and A. Churchill*, 1927, p. 43.
- * REVOL (L.). — *L'exploration de la moelle osseuse par ponction sternale (Myélogrammes normal et pathologiques)*. Thèse : Lyon 1937.
- * RIBBERT. — *Virch. Arch.* Bd. 102.
- RIEUX. — *Hématologie clin.* G. Doin, 1924.
- * ROGER, WIDAL, TEISSIER. — *Nouveau Traité de Médecine*. Masson, Paris 1920.
- * ROUSSY. — *Précis d'anatomie patholog.*, t. I, p. 383.
- * SABRAZÈS. — *Hématologie clinique*, p. 83.
- * SAVY (P.). — *Traité de thérapeutique clinique*. Paris, Masson, 1936.
- SCHNABEL and CUSTER. — *M. Clin. North America* 17 ; Nov. 1922 ; p. 737.
- SCHULZ. — *Arch. für Heilkunde*, Leipzig 1874, p. 213 (Fall 6).

- * SCHUR. — *Wien. klin. Woch.* 1903, p. 123.
- SMITH (G.V.). — *U.S. Nav. M. Bull.* 1932, p. 347.
- TAZAKI. — *Mitt. der med. Gesellsch. zu Tokio* 46 ; 1933, p. 1410.
- TENDELOO. — *Allgemeine Pathol.*, 1925 ; 24. Kapitel.
- TOKUMITSU. — *Gaun* 31 ; June 37 ; p. 212.
- TSYPKIN. — Aleukämische Lymphadenosis. *Klin. Med.* 15 ; 1937, p. 1061.
- * TÜRK. — *Wien. klin. Woch.* 1903, Nr. 39.
- * VAQUEZ et RIBIERRE. — Lymphocythémies leucémiques et aleucémiques. *Soc. méd. des Hôp.* ; 27 juillet 1900.
- * VOGEL (R.). — Milzestirpation bei Blutkrankheiten. *Deutsche Zeitschr. für Chirurgie.* Bd. 180 ; 1923, p. 37.
- * WEIL (P.-E.). — Ponction de la rate. *Presse médicale*, 1934, p. 1876.
- WEIL (P.-E.) et CLERC. — *Soc. de péd.* ; décembre 1902.
- * WEIL (P.-E.) et CLERC. — *Soc. méd. des Hôp.* ; 10 octobre 1902.
- * WEIL (P.-E.), ISCH-WALL. — Lymphomatose splénique pure. *Sang*, 1935.
- * WEIL (P.-E.), ISCH-WALL, PERLÈS (S.). — La ponction de la rate dans la lymphomatose. *Sang*, 1935, p. 350 et *Presse médicale*, 44.
- * WEIL (P.-E.), ISCH-WALL (P.). — Un cas de cryptoleucémie lymphatique suivie depuis huit ans. *Le sang*, 1937, p. 879.
- * WEIL (P.-E.), ISCH-WALL (P.), PERLÈS (S.). — Un cas de lymphome splénique reconnu par ponction de la rate. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.* 1934, p. 1097.
- * WEIL (P.-E.) et BLOCH (M.). — Maladies du sang et des organes hématopoïétiques. *Précis de Path. Méd.*, Masson et C^{ie}, Paris 1926.
- * WERTHEIMER et PLAUCHU. — *Lymphose splénique* (observation inédite).

* WESTPHAL (A.). — Beitrag zur Kenntniss der Pseudo-leukämie. Deutsches. *Archiv. für klin. Med.*; 1893, Bd. 51, p. 83.

WIEN. *Arch. für innere Mediz.* 32 ; 1938, p. 85.

* ZYPKIN. — Ein Fall von Anaemia splenica mit Übergang in Lymphozytenleukaemie. *Wien. klin. Woch.* N° 39, 1903.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE I. Historique.....	13
CHAPITRE II. Observations.....	30
CHAPITRE III. Étude clinique et hématologique...	70
A) Etiologie et Pathogénie	70
B) Les symptômes cliniques	72
C) Etude hématologique : le sang et les organes hématopoïétiques....	78
I) Modifications sanguines.....	79
II) Exploration des organes héma- topoïétiques	95
CHAPITRE IV. Le diagnostic clinique	106
CHAPITRE V. Anatomie pathologique.....	114
CHAPITRE VI. Évolution et traitement	132
CHAPITRE VII. Discussion nosologique	140
CONCLUSIONS	145
BIBLIOGRAPHIE.....	149

Imprimerie Emmanuel VITTE

177, avenue Félix-Faure - LYON

25.412
